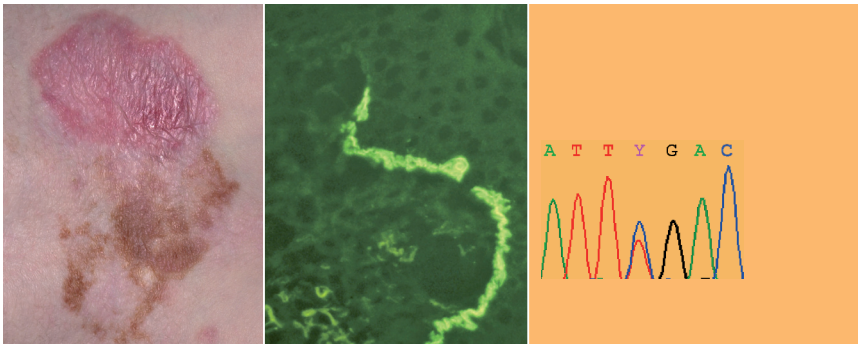
Vivir con Epidermólisis Bullosa (EB)



etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinar y tratamiento

Jo-David Fine
Helmut Hintner
(editores)

debra
Working for a life free of pain.

Professor Dr. Jo-David Fine
Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, y National EB Registry, Nashville, Tennessee, EE.UU.
Universitäts-Professor Prim. Dr. Helmut Hintner
Universitätsklinik für Dermatologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburgo, Austria
Colaboración: Frau Helga Kellerhals
Verein zur Förderung der dermatologischen Abteilung an den Krankenanstalten Salzburg (St. Johann's Spital) DEBRA-Austria
Colaboración farmacéutica: PELPHARMA

Traducción: Julio Barrios Núñez, Diana Prieto Acosta
Revisión: Dra. Carmen Valledor Martínez, Dr. Juan Manuel Igea Aznar
Maquetación: Caja-Baja

Traducción de la edición en inglés::
Life with Epidermolysis Bullosa (EB) by Fine, J-D; HIntner, H:
Copyright © 2009 Springer-Verlag Wien, Nueva York
Reservados todos los derechos

Este libro está sujeto a derechos de autor.
Están reservados todos los derechos, ya sea del total o de una parte de la obra, e incluye de manera específica los derechos de traducción, reproducción, reutilización de las ilustraciones, difusión en medios de comunicación, reproducción mediante fotocopias o medios similares y almacenamiento en bases de datos.

Responsabilidad del producto: el editor no puede garantizar toda la información contenida en este libro. Esto se refiere también a la información sobre posología y aplicación de fármacos. En cada caso concreto, el usuario debe comprobar su exactitud consultando la literatura farmacológica correspondiente. La utilización de marcas registradas, nombres comerciales, etc., en esta publicación no implica, aunque no se realice ninguna mención específica, que dichas marcas estén exentas de las leyes y normas de protección oportunas y que, por tanto, esté permitido su uso generalizado.

PRÓLOGOS

Como paciente

Preguntas, respuestas

A menudo, escucho a la gente decir: «¡Vaya! es un verdadero reto» Y es cierto. Cuando un niño va creciendo y tiene EB, lo que significa que cada día es diferente al anterior, pasa por varias etapas hasta que aprende a dominar este reto para toda su vida. Tienes que terminar aceptándolo de alguna forma, lo que no resulta muy fácil. Está bien que te preguntes «¿por qué me sucede esto a mí?», pero el camino hasta que encuentras una respuesta es muy largo. La vida con EB está llena de preguntas. Por eso creo que este libro es muy importante, porque puede ofrecer algunas respuestas, a los padres, a médicos y enfermeras y quizá también a amigos y parejas. Ayuda a descubrir qué hacer cuando adviertes que algo en tu piel no funciona bien. Y después, el tiempo pasa y todo niño, toda persona en edad de crecimiento, todo hombre y toda mujer aprende a vivir con EB. Para mí fue un paso muy importante cuando fui capaz de cuidarme la piel yo sola. Fue entonces cuando me di cuenta de que ahora yo puedo controlar la EB y ya no es la EB la que me controla a mí. Es en estos momentos cuando empiezas a crecer, a encontrar tu propio camino, a descubrir la confianza en ti mismo, a dejar a un lado los temores y a aprender a confiar en uno mismo. Ahora ya no soy una niña. La pregunta de por qué tengo que vivir con este reto, ya no es la principal para mí. La EB es una parte de la persona que soy yo. Todavía cada día es diferente al anterior, pero al final, es esto lo que te mantiene vivo, ¿no?

Estoy segura de que este libro te será útil para encontrar las respuestas que esperas para tu piel (lo que hará más fácil encontrar respuestas para tu mente).

¡Gracias a todos los que han trabajado en este libro! Nos habéis acompañado en nuestro camino. Juntos, podremos avanzar más rápido.

Ianina Ilitcheva (paciente con EB)

Ser madre de un niño con EB es como un viaje ...

... un viaje del dolor de mi hijo al dolor de mi «niño interior», del dolor a la compasión, de la decepción a la satisfacción, de la rabia al amor, de la culpa al perdón, del «¡Oh, Dios mío!» al «¡Gracias, Dios mío»»
Ahora mi hijo tiene 15 años y vive con EB juntural.

Cuando nació en un pueblo cerca de Salzburgo, nadie reconoció inmediatamente lo que tenía. Tuvimos suerte de que entonces, el Prof. Dr. Hintner ya era un especialista en EB que residía en Salzburgo. Así que fue él quien nos habló de la EB y nos recomendó que nos pusiéramos en contacto con una madre de un niño con EB en Italia, para que nos contara cómo era la vida con EB. Para mí fue un shock, pero también una esperanza, porque me encontré a un niño muy positivo y vital.

Los primeros años con mi hijo estuvieron llenos de pena, rabia y culpa. No miraba a mi hijo, sólo miraba su piel. ¡Unos años perdidos! Todavía me apena no haber sido capaz de establecer un contacto emocional positivo más cercano con mi hijo.

Pronto empecé a darme cuenta de que la piel de mi hijo esconde un mensaje secreto para mí. La EB no es sólo una enfermedad genética o un problema médico. Para mí, tiene un significado más profundo, da sentido a mi vida y la enriquece. Aprendí que cuando miraba a mi hijo, era como si estuviera mirándome en un espejo en el que podía reconocerme a mí misma y a mis sentimientos de no merecer la pena, sentirme sucia, no querida, ... Y al ponerme en contacto con mi propio dolor, entré en contacto con mi corazón y así aprendí a quererme a mí misma y a mi hijo.

Pero fue una época muy dura y dolorosa. Dolor causado por unas 100 ampollas diarias, pero también dolor psíquico, lleno de preguntas. ¿Podrá mi hijo llegar a correr alguna vez? ¿Podrá ir a un colegio normal? ¿Tendrá amigos? ¿Crecerán sus dedos juntos? ¿Perderá el pelo y las uñas?

La primera vez, hice todo lo posible por hacer desaparecer la EB, por compensar la minusvalía, para hacer todo mejor que cualquier otra madre del mundo.

Hoy, vivir con la EB se ha hecho mucho más fácil para mi hijo y también para mí.

En primer lugar, por el increíble trabajo en los medios de comunicación del grupo de apoyo a los pacientes DEBRA-Austria; muchos médicos y enfermeros de casi toda Austria conocen ahora esta enfermedad genética, de manera que nos sentimos comprendidos y no nos preguntan continuamente si mi hijo se ha quemado ni nos recomiendan cremas que podrían ser útiles.

En segundo lugar, la piel de mi hijo ha mejorado mucho y puede hacer una gran cantidad de cosas que jamás pensamos que podría. Actualmente es un niño que corre con sus pies, va a un instituto, tiene amigos, no ha perdido el pelo ni las uñas, juega a fútbol, patina, toca la guitarra, la batería, juega a tenis y tenis de mesa, monta en bicicleta, abre un refresco, come lo que le gusta, lleva vaqueros y cinturones y también lleva su mochila.

En tercer lugar, la vida se ha hecho más fácil, porque creemos en el Amor, creemos en Dios. Amor y compasión curan todas las heridas; esto es lo que nosotros creemos y lo que la piel de mi hijo nos ha transmitido.

Quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Dr. Helmut Hintner y a sus equipos médico y de investigación, y al Dr. Rainer Riedl y su equipo de DEBRA por su trabajo para las familias de DEBRA. Quiero agradecer al padre de mi hijo su apoyo durante todos estos años, desde su nacimiento. También doy las gracias a mi esposo que lo ha aceptado como hijo y nos ha conducido en nuestra vida espiritual. Y agradezco a Valentín que me ha enseñado a ser más consciente.

Y, finalmente, aunque no por ello menos importantes, doy las gracias a todos los que han participado en este libro. Estoy segura de que será una gran ayuda para todas las personas que viven con EB, padres, y para todos los profesionales interesados en la epidermólisis bullosa hereditaria.

Stefanie Zauchner-Mimra

Como grupo de apoyo a pacientes

DEBRA-Austria

«Was lange währt wird endlich gut» («cuanto más despacio mejor saldrá») es un famoso dicho alemán. Un libro no se escribe en una noche y el trabajo invertido en ello no se puede medir, especialmente en el caso de este libro que pretende incluir directrices y parámetros completos de asistencias y tratamiento para personas con epidermólisis bullosa (EB). Para hacer este libro fue preciso reunir y coordinar el trabajo de muchos autores de primera fila.

«Vivir con epidermólisis bullosa» ha salido bien. Ha reunido todo el conocimiento existente en cuanto al cuidado y el tratamiento de un defecto raro de nacimiento que por el momento es todavía incurable. En la obra se reflejan los largos años de experiencia práctica de muchos expertos clínicos. Este libro proporciona a los futuros especialistas de todo el mundo un excelente libro de texto, con directrices para el tratamiento de pacientes con EB.

Muchos de los niños y padres de los afectados por EB, no han sido reconocidos hasta hace pocos años. Se conocen como los «niños mariposa», el nombre dado a los pacientes más pequeños. Los conocimientos acumulados hasta ahora sobre la enfermedad, sus causas, su historia natural y las posibilidades de hacer los tratamientos más fáciles, eran escasos hace un tiempo. A través de la creación de grupos de apoyo a pacientes, la situación realmente ha mejorado. En todo el mundo hay unos 40 grupos de autoayuda de DEBRA. El grupo de autoayuda DEBRA-Austria ha realizado también una importante contribución, mediante el mantenimiento de campañas de publicidad para familiarizar al público con las necesidades y preocupaciones de las personas afectadas por EB. Han aportado fondos (la mayor parte de ellos procedentes de donaciones) para proporcionar asistencia médica y mantenimiento, investigación para encontrar una curación y ayuda para afrontar la carga económica que supone esta enfermedad. Todo empezó a finales de 2005 con la apertura de «EB-Haus Austria», un centro clínico exclusivo en el Departamento de Dermatología de la Paracelsus Private Medical University Salzburg (PMU) / Salzburger Landeskliniken (SALK). Este centro proporciona asistencia médica, realiza investigación científica, educación y seminarios tanto para personas afectadas por EB como para expertos que desean aprender más sobre la enfermedad. Y todo ello bajo el mismo techo.

«Vivir con epidermólisis bullosa» es en último término una labor de amor, el resultado de muchos años de trabajo de cooperación entre diversos expertos, investigadores, médicos, terapeutas y personal de enfermería de todo el mundo. Nosotros en «EB-Haus Austria» y numerosos especialistas han cooperado juntos para producir una referencia médica de primera clase, en un esfuerzo por mejorar la calidad de vida de las personas que vi-

ven con EB. La iniciativa partió de dos destacados investigadores médicos, el Prof. Jo-David Fine y el Prof. Helmut Hintner. Ellos hicieron posible plasmar este valioso conocimiento en un libro y ponerlo a disposición de una gran audiencia. Por tanto, como Presidente de DEBRA-Austria y padre de un «niño mariposa», me gustaría expresar mi agradecimiento a todos los que han participado en este libro.

Personalmente, tengo tres deseos para el futuro de este libro:

- Aunque la EB es rara, espero que otros especialistas de todo el mundo, no sólo los relacionados con el tema, adquieran más conocimientos sobre esta enfermedad.
- Que este libro contribuya a mejorar la asistencia a personas afectadas por EB en todo el mundo.
- Que se publiquen nuevos ejemplares a intervalos periódicos para actualizar los conocimientos prácticos y clínicos que llevarán a la mejora de los tratamientos.

Rainer Riedl
Presidente de DEBRA-Austria
Am Heumarkt 27/3
A-1030 Viena, Austria
Tel: +43 18764030, Fax: +43 1876403030
E-mail: rainer.riedl@debra-austria.org

DEBRA International

Es un gran placer haber sido invitado a escribir este prólogo en nombre de DEBRA International para esta importantísima aportación a la literatura sobre epidermólisis bullosa (EB), dirigida por dos de los más eminentes especialistas e investigadores en este campo. Será además una excelente fuente de información para los años venideros.

DEBRA International es el organismo mundial que agrupa a todos los grupos de apoyo a la EB nacionales. Todos los grupos nacionales de miembros están controlados por personas que viven con EB. Inicialmente, DEBRA Europa se fundó en 1992, para favorecer la cooperación y la comunicación entre las asociaciones europeas de personas con EB, siguiendo una iniciativa conjunta de EBAE (Francia) y DEBRA UK. Sin embargo, ya desde el principio participaron grupos no europeos y el interés de la actividad se desplazó hacia el plano internacional, quedando como DEBRA International.

Los objetivos de DEBRA International son:

- Favorecer la igualdad de acceso y oportunidades de las personas con EB a todos los aspectos de la sociedad civil.
- Ayudar a grupos de miembros a prestar servicios en sus propios países
- Promover y coordinar la investigación sobre EB
- Interactuar con instituciones internacionales para el beneficio de personas que viven con EB

Entre sus actividades actuales se encuentran las siguientes:

- Participación activa en varias organizaciones de discapacitados internacionales, especialmente en las relacionadas con discapacidades genéticas o raras, como Eurordis y el European Disability Forum
- Coordinación de la investigación sobre EB a través de un sistema único de revisión externa por expertos para todas las solicitudes de becas de investigación recibidas por alguno de los miembros del grupo en todo el mundo
- Asociación estratégica con la comunidad investigadora, incluyendo la financiación de grupos de trabajo sobre temas concretos, como el cáncer en la EB e investigaciones temporales
- Talleres y conferencias con investigadores para definir prioridades que se adapten a los deseos de las personas con EB
- Coordinación de la financiación de la investigación por parte de los grupos de EB nacionales y el establecimiento de un fondo internacional para la investigación de la EB
- Participación en tres programas de investigación actuales dentro del VI Programa Marco de Financiación de la Unión Europea

- Conferencias y talleres de personas que viven con EB
- Programa de desarrollo de la organización
- Educación profesional a través de conferencias y foros en Internet, creando redes internacionales de médicos, enfermeros, dietistas, etc.
- Página web que pretende convertirse en la fuente de información definitiva sobre la EB, www.debra-internacional.org
- Consejo y ayuda a personas en lugares en los que no existen asociaciones de EB
- Directorio de centros clínicos especializados en todo el mundo
- Destinar fondos para el desarrollo de servicios, como por ejemplo, personal de enfermería especializado, especialmente en Europa del Este y Central
- De forma excepcional, recaudación de fondos para proyectos concretos, como por ejemplo, un centro de tratamiento nacional en Chile

John Dart
Debra House, 13 Wellington Business Park, Dukes Ride, Crowthorne,
Berkshire, RG45 6LS, Reino Unido.
Tel: +44 (0)1344 771961, Fax: +44 (0)1344 762661.
E-mail: john.dart@debra.org.uk

Introducción

En las últimas décadas, un número cada vez mayor de profesionales de la salud de todo el mundo se han interesado y participado activamente en el cuidado diario de niños y adultos con epidermólisis bullosa (EB) hereditaria. Aunque hasta hace no muchos años, la asistencia a niños con EB era proporcionada principalmente por dermatólogos consultores y pediatras, los grandes avances en la asistencia durante la vida neonatal y la lactancia han logrado la supervivencia hasta la edad adulta de la mayor parte de niños con EB, incluso de los que padecen las formas más graves. En consecuencia, casi todos los médicos y personal sanitario relacionado intervienen de forma destacada en el cuidado de estos pacientes, habiéndose convertido los equipos de asistencia interdisciplinar en la norma en estos casos. Un ejemplo muy visible de esta evolución, es la creación de EB-Haus Austria (como se comenta en el Cap. 3.2), una unidad autónoma y con financiación independiente, dedicada exclusivamente al tratamiento interdisciplinar de niños y adultos con EB. Es de esperar que vayan surgiendo centros similares en otras partes del mundo, para conseguir cubrir de la mejor forma las numerosas necesidades de estos pacientes y de sus padres.

En este periodo de tiempo, se han registrado también numerosos avances que han proporcionado una nueva visión de los aspectos clínico, epidemiológico, celular y molecular de la EB. Como resultado de casi 20 años de recopilación y análisis de datos epidemiológicos del American National EB Registry, por ejemplo, conocemos ahora la prevalencia e incidencia de cada subtipo principal de EB, así como la gama de manifestaciones cutáneas, el riesgo de complicaciones extracutáneas y su historia natural. Al mismo tiempo, se han aclarado las bases moleculares de todos los subtipos principales de EB, creando las bases para la posible genoterapia. Los avances similares registrados en el detallado conocimiento de la cicatrización de las heridas, deben llevar también al desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas para nuestros pacientes, lo cual será muy necesario hasta que la curación de la enfermedad sea una realidad.

Los objetivos de esta monografía son varios. En primer lugar, los autores participantes han intentado realizar un meticuloso resumen de la bibliografía clínica pertinente sobre la EB, para de esta forma educar mejor al personal sanitario y a los pacientes sobre el diagnóstico, la clasificación, la vigilancia y el tratamiento. Siempre que ha sido posible, han reali-

zado recomendaciones basándose en su propia experiencia y en la publicada en la literatura médica, sobre la forma de abordar y tratar a los pacientes con esta enfermedad. En segundo lugar, se ha resumido de forma bastante exhaustiva la bibliografía sobre investigación, para explicar más claramente cómo aparece esta enfermedad a nivel genético y cómo estas mutaciones provocan el comportamiento disfuncional de las células de la piel.

Esperamos que esta monografía se convierta en un valioso manual para aquellos que todavía no están plenamente implicados en la asistencia clínica o la investigación de laboratorio sobre esta enfermedad, y que sirva también de estímulo para nuevas ideas y abordajes que finalmente mejoren la asistencia y en último caso la curación de todos los pacientes con EB hereditaria.

Nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a nuestra editorial, Springer-Verlag, por coincidir con nosotros en la oportunidad de esta publicación, a DEBRA-Austria por su generosa ayuda económica para ayudar a convertir EB-Haus Austria en una realidad y a DEBRA International por su continuo aliento y apoyo en el mundo de la investigación. Como codirectores estamos en deuda con todos los autores que han invertido parte de su valioso tiempo en sus clínicas y laboratorios para producir estos capítulos totalmente actualizados y autorizados. También queremos agradecer al Dr. Rudolf Hametner sus excelentes fotografías. Los directores agradecen también a sus familias, especialmente a Elisabeth, Catherine y Tigg, su comprensión durante este último año, mientras se planificaba, escribía y editaba el trabajo.

Y, finalmente, y lo más importante, nos gustaría dar las gracias a los miles de pacientes con EB y a sus familias, con los que editores y autores han trabajado y de quienes hemos aprendido mucho a lo largo de casi tres décadas. Ellos nos han enseñado con paciencia cómo abordar a cada nuevo paciente y aprender de ellos, y a través de sus muchas e intuitivas observaciones clínicas, a aplicar este conocimiento a la mejora de la asistencia de cada nueva generación de niños nacidos con EB hereditaria. Es en último término a nuestros pacientes y a sus extraordinarias familias a quienes está dedicada esta monografía.

Jo-David Fine
Nashville, Tennessee, EEUU

Helmut Hintner
Salzburgo, Austria

Índice de materias

1 Características generales

1.1 Definición – *Christoph M. Lanschuetzer* 3

1.2 Clasificación y bases moleculares de la epidermólisis bullosa hereditaria – *Christoph M. Lanschuetzer, Jo-David Fine* 6

1.3 Clasificación y bases moleculares de la epidermólisis bullosa hereditaria – *Jo-David Fine* 24

1.4 Diagnóstico

1.4.1 Estudios no moleculares

1.4.1.1 Estudios histopatológicos habituales para el diagnóstico de la epidermólisis bullosa – *Martin Laimer* 30

1.4.1.2 Cartografía antigénica – *Gabriela Pohla-Gubo, Elke Nischler, Helmut Hintner* 35

1.4.1.3 Microscopia electrónica en el diagnóstico de la epidermólisis bullosa – *Robin A. J. Eady* 43

1.4.2 Técnicas moleculares

1.4.2.1 Análisis de mutaciones – *Alfred Klausegger, Johann Bauer* 54

1.4.2.2 Mosaicismo genético en la epidermólisis bullosa – *Martin Laimer* 65

1.4.2.3 Diagnóstico genético prenatal y preimplantacional de la epidermólisis bullosa – *Hiva Fassihi, John McGrath* 77

1.4.3 Consejo genético – *Johann Bauer* 89

2 Manifestaciones clínicas y complicaciones

2.1 Cutáneas

2.1.1 Manifestaciones cutáneas generales – *Jo-David Fine* 99

2.1.2 Nevos de la epidermólisis bullosa – *Christoph M. Lanschuetzer* 106

2.1.3 Epidermólisis bullosa y cáncer – *Jo-David Fine, Christoph M. Lanschuetzer* 116

2.2 Manifestaciones extracutáneas
2.2.1 Aspectos oftalmológicos de la epidermólisis bullosa – *Josef Stoiber* 132
2.2.2 Complicaciones otorrinolaringológicas – *Martin Laimer* 143
2.2.3 Afectación intrabucal – *Martin Laimer, Elke Nischler* 150
2.2.4 Complicaciones gastrointestinales – *Elke Nischler* 168
2.2.5 Deformidades musculoesqueléticas – *Jo-David Fine* 178
2.2.6 Otras complicaciones internas – *Jo-David Fine* 186
2.2.7 Muerte prematura en la epidermólisis bullosa – *Jo-David Fine* 198
2.2.8 Aspectos psicológicos y sociológicos –*Jo-David Fine* 206

3 Abordajes terapéuticos
3.1 Dermatológicos y médicos
3.1.1 Curación de las heridas – *Christoph M. Lanschuetzer* 212
3.1.2 Tratamiento del dolor en la epidermólisis bullosa – *Elke Nischler* 228
3.1.3 Prurito en la epidermólisis bullosa – *Elke Nischler, Anja Diem* 234
3.2 DEBRA-Austria y EB-Haus Austria – *Gabriela Pohla-Gubo, Rainer Riedl, Helmut Hintner* 242
3.3 Intervenciones quirúrgicas – *Barbara Ludwikowski* 247
3.4 Refuerzo de la nutrición en niños con epidermólisis bullosa – *Lesley Haynes* 259
3.5 Fisioterapia y epidermólisis bullosa – *Margret Burger-Rafael* 281
3.6 Tratamiento molecular de la epidermólisis bullosa – *Martin Laimer, Johann W. Bauer* 290

4 Vivir con epidermólisis bullosa
4.1 Vigilancia de las complicaciones extracutáneas – *Jo-David Fine* 314
4.2 Vivir con EB – repercusiones sobre la vida diaria – *Anja Diem* 317

Índice 338

Editores

Prof. Dr. Jo-David Fine, M.D., M.P.H., FRCP

Actualmente es Profesor de Medicina, Dermatología y Pediatría en la Vanderbilt University School of Medicine de Nashville, TN. Antes fue Profesor de Dermatología y Epidemiología en la University of North Carolina en Chapel Hill, y es también Director del National (EE.UU.) Epidermolysis Bullosa Registry, el mayor registro de pacientes con esta rara enfermedad que existe en todo el mundo. Es autor de más de 230 artículos de revistas y capítulos de libros, y ha editado anteriormente dos libros sobre EB.

Univ.-Prof. Prim. Dr. Helmut Hintner

Profesor de Dermatología; estudió medicina e hizo la residencia en Dermatología en Innsbruck, Austria; Director del Departamento de Dermatología en la Universidad Privada de Medicina de Salzburgo, Austria; especialista en genética humana; Profesor Honorario de Biología molecular en medicina (Instituto de Genética de la Universidad de Ciencias Naturales de Salzburgo); numerosas publicaciones y organización de talleres, simposios y reuniones sobre epidermólisis bullosa y otras enfermedades hereditarias, así como también sobre enfermedades ampollosas de la piel adquiridas.

Mag. Stefanie Zauchner-Mimra
DEBRA-Austria
Madre de un joven con EB

Univ.-Doz. Dr. Johann Bauer
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Dr. Margret Burger-Rafael
Universitätsklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Mr. John Dart
DEBRA International
Londres, Reino Unido

Dr. Anja Diem
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Professor Robin A. Eady
St. John's Institute of Dermatology
King's College London School of Medicine
St. Thomas' Hospital
Londres, Reino Unido

Dr. Hiva Fassihi
St. John's Institute of Dermatology
King's College London School of Medicine
St. Thomas' Hospital
Londres, Reino Unido

Prof. Jo-David Fine
Department of Medicine (Dermatology) & Pediatrics
Vanderbilt University School of Medicine, y
Head, National (USA) Epidermolysis Bullosa Registry
Nashville, TN, EEUU

Leslie Haynes RD
Principal Paediatric Dietitian for Epidermolysis Bullosa
Great Ormond Street Hospital for Children
Londres, Reino Unido

Univ.-Prof. Dr. Helmut Hintner
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Mrs. Ianina Ilitcheva
DEBRA-Austria
Paciente con EB

Mag. Alfred Klausegger
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Dr. Martin Laimer
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Dr. Christoph Lanschützer
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Univ.-Doz. Dr. Barbara Ludwikowski
Universitätsklinik für Kinderchirurgie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Prof. John Alexander McGrath
Genetic Skin Disease Group
St. John's Institute of Dermatology
King's College London School of Medicine
Londres, Reino Unido

Dr. Elke Nischler
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Dr. Gabriela Pohla-Gubo
Universitätsklinik für Dermatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

Dr. Rainer Riedl
Presidente de DEBRA-Austria
Viena, Austria

Univ.-Doz. Dr. Josef Stoiber
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Salzburgo, Austria

EB	epidermólisis bullosa
EBS	EB simple
EBS-K	EBS, subtipo de Koebner
EBS-DM	EBS, subtipo de Dowling-Meara
EBS-PM	EBS con pigmentación moteada
EBS-WC	EBS, subtipo de Weber-Cockayne
ME	microscopia electrónica
CIF	cartografía antigénica con inmunofluorescencia
EBJ	EB juntural
EBJ-H	EB juntural, subtipo de Herlitz
EBJ-nH	EB juntural, subtipo no-Herlitz
EBJ-I	EB juntural, inversa
EBJ-AP	EB juntural con atresia pilórica
EBD	EB distrófica
EBDD	EBD dominante
EBDR	EBD recesiva
EBDR-HS	EBDR, subtipo de Hallopeau-Siemens
EBDR-nHS	EBDR, subtipo no-Hallopeau-Siemens
EBDR-I	EBDR, inversa

1. Características generales

1.1. Definición

Christoph M. Lanschuetzer

El término *epidermólisis bullosa* (EB) *hereditaria* abarca a un grupo de enfermedades hereditarias de características clínicas y genéticas diversas y que suponen la formación de ampollas y erosiones en zonas de la piel y las mucosas sometidos a fuerzas de tracción mínimas o donde se han producido traumatismos menores (por lo que se incluyen en las denominadas «enfermedades mecanobullosas»). Fue Koeber quien en 1886 usara por primera vez el término EB [6], aunque ya otros autores habían descrito cuadros clínicos compatibles con esta enfermedad [4]. La nomenclatura utilizada en la actualidad ha sido el resultado de la labor continuada de numerosos médicos e investigadores durante el siglo xx, que fueron dando a conocer cada una de las nuevas formas clínicas de esta enfermedad y los resultados de las pruebas analíticas útiles para establecer el diagnóstico. Esto ha permitido identificar a los pacientes que padecen EB, desde los puntos de vista fenotípico, ultraestructural, antigénico y, más recientemente, molecular.

Entre las complicaciones de los distintos subtipos de EB se encuentran diversas manifestaciones extracutáneas, como la formación de ampollas y zonas de erosión en la córnea y las mucosas; lesiones hipoplásicas del esmalte de los dientes; estenosis o estrechamiento de las vías respiratorias, gastrointestinales y urogenitales; atresia pilórica; distrofia muscular, y cáncer.

En los lactantes debe realizarse el diagnóstico diferencial entre las formas hereditarias de las enfermedades mecanobullosas y la epidermólisis bullosa adquirida [5], que puede presentarse tanto en niños como en adultos [1]. Esta enfermedad bullosa autoinmunitaria adquirida se debe a lesiones causadas por la acción de autoanticuerpos que reaccionan contra el colágeno de tipo VII, que es el principal constituyente de las fibrillas de anclaje de la dermis [7]. La importancia de esto radica en que la forma hereditaria de esta enfermedad (esto es, la EB distrófica) se asocia a mutaciones en el gen que codifica el colágeno de tipo VII [8].

Las formas hereditarias de EB se clasifican actualmente en tres grupos principales, según el sitio de aparición de las ampollas en los tejidos, a saber: epidermólisis bullosa simple (EBS), epidermólisis bullosa juntural (EBJ) y epidermólisis bullosa distrófica (EBD). La EBS se caracteriza por la citólisis de los queratinocitos; la EBJ, por la formación de hendiduras en la lámina lúcida (de ahí el término «juntural»), y la EBD, por la formación de ampollas por debajo de la lámina densa (esto es, separación dérmica) en la zona de la membrana basal dermoepidérmica (ZMB) [2, 3].

Se han detectado mutaciones en más de diez genes que codifican las proteínas estructurales en los queratinocitos o en las membranas basales de las uniones mucocutáneas. Estas proteínas tienen en común que todas contribuyen a la adherencia entre el epitelio y la ZMB o la matriz extracelular situada debajo de éste. Si bien en algunos de los principales subtipos de EB la correlación fenotipo-genotipo es en cierta medida variable, los tipos de mutaciones y, en algunos casos, los sitios donde éstas se producen, podrían, al menos en parte, estar asociadas a la gravedad de las manifestaciones clínicas de los distintos subtipos de EB.

Los avances recientes en los conocimientos sobre las bases genéticas de cada uno de los subtipos han hecho posible el establecimiento cada vez más rápido de diagnósticos fiables. Por otra parte, los conocimientos derivados de los análisis mutacionales, que abordaremos en otra sección de este libro, son de vital importancia para el consejo genético eficaz (Cap. 1.4.3), las pruebas prenatales del ADN y el diagnóstico preimplantacional mediante la prueba del ADN (Cap. 1.4.2.3) y, por último, la genoterapia (Cap. 3.6).

Si bien los especialistas en dermatología pediátrica y los neonatólogos se centran inicialmente en establecer un diagnóstico correcto y tratar de forma eficaz la piel afectada, con el paso del tiempo el tratamiento de las complicaciones extracutáneas se torna cada vez más importante para garantizar a estos pacientes la mejor calidad de vida posible. Debido a las diversas manifestaciones de las variantes hereditarias de EB, el tratamiento y el seguimiento óptimos debe llevarlos a cabo un equipo médico interdisciplinar, formado por médicos y terapeutas de todas las especialidades, con suficiente experiencia en el tratamiento de pacientes con esta enfermedad.

Bibliografía

1. Callot-Mellot C, et al (1997) Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. Arch Dermatol 133:1122–1126
2. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, et al (2000) Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 42:1051–1066

3. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer JA, et al (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 58:931–950
4. Fine JD, Bauer EA, Gedde-Dahl T (1999) Inherited epidermolysis bullosa: definition and historical overview. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
5. Gammon WR (1991) Epidermolysis bullosa acquisita: a disease of autoimmunity to type VII collagen. J Autoimmun 4:59–71
6. Koebner H (1886) Hereditäre Anlage zur Blasenbildung (epidermolysis bullosa hereditaria). Dtsch Med Wochenschr 12:21–22
7. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE (1986) Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. J Cell Biol 103:1577–1586
8. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E (2007) Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype/genotype correlations in the dystrophic subtypes. J Med Genet 44:181–192

1.2 Clasificación y bases moleculares de la epidermólisis bullosa hereditaria

Christoph M. Lanschuetzer y Jo-David Fine

El término *epidermólisis bullosa* (EB) abarca a un grupo de enfermedades que tienen en común la formación de ampollas y la fragilidad mecánica de la piel y las mucosas. En la clasificación de los tipos y subtipos de EB se tienen en cuenta el fenotipo, el tipo de herencia y el genotipo [8]. En la actualidad, la EB se clasifica en tres grupos principales (simple, juntural y distrófica) dependiendo de si la localización de las ampollas es intraepidérmica («epidermolítica»), en la lámina lúcida («lucidolítica») de la unión dermoepidérmica (UDE) (Fig. 1.2-1), o en la parte superior de la dermis papilar («dermolítica») justo por debajo de la UDE.

Se conocen más de 30 subtipos de EB. En este capítulo abordaremos las características clínicas de los subtipos más frecuentes en la práctica clínica, para lo cual utilizaremos principalmente el sistema de clasificación publicado en el año 2000 [8], que aún utilizan médicos, genetistas e investigadores en todo el mundo. Presentaremos además un sistema de clasificación revisado recientemente [14], publicado en junio de 2008. La descripción detallada de cada uno de los subtipos de EB conocidos puede encontrarse en los documentos relativos a estos dos sistemas de clasificación y, además, en numerosos libros de texto de dermatología, revisiones bibliográficas, y monografías [17, 21, 26]. En la presente monografía también expondremos los riesgos y tratamientos de cada una de las principales complicaciones extracutáneas de la EB y abordaremos de forma detallada la etiología, las pruebas de laboratorio y los posibles futuros tratamientos moleculares de esta enfermedad.

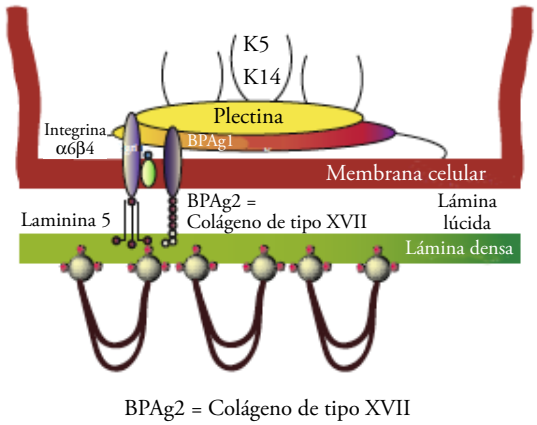


Fig. 1.2-1. Representación esquemática de la unión dermoepidérmica y de la ubicación ultraestructural de las proteínas estructurales específicas afectadas en los pacientes con EB.

Sistema de clasificación del año 2000 (Tabla 1.2-1) [8]

Epidermólisis bullosa simple (EBS)

La gran mayoría de los subtipos de EBS se transmiten de forma autosómica dominante. El subtipo más frecuente de EBS, una afección localizada conocida como *enfermedad de Weber-Cockayne* (EBS-WC), se caracteriza por la presencia de ampollas principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies (Fig. 1.2-2), aunque también pueden presentarse en cualquier otra parte del cuerpo como consecuencia de traumatismos cutáneos de gran magnitud. Las manifestaciones clínicas de la EBS-WC suelen aparecer en lactantes, aunque en casos raros no se presentan hasta principios de la edad adulta. Las manifestaciones extracutáneas, aparte de las ampollas en la cavidad bucal que carecen de importancia clínica, son raras en los primeros años de la infancia [37, 38].

Los dos tipos principales de EBS generalizada son la EBS de Koebner (EBS-K) y la EBS de Dowling-Meara (EBS-DM). En el caso de la EBS-K, las ampollas suelen estar presentes al nacer y pueden aparecer en la piel de cualquier parte del cuerpo (Fig. 1.2-3). Cuando las ampollas se presentan en las extremidades, suelen respetar las palmas de las manos y las plantas de los pies, a diferencia de lo que ocurre en la EBS-WC. La EBS de Dowling-Meara (EBS-DM) [7], el tipo más grave de las EBS autosómicas dominantes generalizadas, se caracteriza por la presencia de ampollas o vesículas agrupadas y distribuidas en forma de arco (de ahí que antiguamente se denominase *EBS herpetiforme*, ya que algunas lesiones son similares a las del herpes simple) (Fig. 1.2-4). Estos pacientes suelen presentar, además, hiperqueratosis palmo-plantar extensa o confluente, distrofia ungueal, cicatrices atróficas, quistes miliares y afectación de las mucosas [8]. Algunos pacientes con EBS-DM también presentan retraso del crecimiento, estenosis laríngea [31] y muerte prematura [2, 15].

Tabla 1.2-1. Sistema actual de clasificación de los tipos y subtipos más frecuentes de EB hereditaria*

Tipo principal de EB	Subtipo principal de EB	Proteínas afectadas en la mutación
EB simple	EBS, Weber-Cockayne (EBS-WC)	K5, K14
	EBS, Koebner (EBS-K)	K5, K14
	EBS, Dowling-Meara (EBS-DM)	K5, K14
	EBS con distrofia muscular (EBS-MD)	plectina
EB juntural (EBJ)	EBJ, Herlitz (EBJ-H)	laminina-332
	EBJ, no Herlitz (EBJ-nH)	laminina-332; colágeno de tipo XVII
	EBJ con atresia pilórica (EJB-AP)	integrina $\alpha 6\beta 4$
EB distrófica (EBD)	EBD dominante (EBDD)	colágeno de tipo VII
	EBD recesiva (EBDR), Hallopeau-Siemens (EBDR-HS)	colágeno de tipo VII
	EBD recesiva, no Hallopeau-Siemens (EBDR-nHS)	colágeno de tipo VII

*Basado en lo publicado por Fine y cols. [8]

La mayoría de los subtipos de EBS se deben a mutaciones en los genes que codifican las queratinas K5 y K14 [19]. Estos defectos inhiben la formación de filamentos de queratina («tonofilamentos»), lo que aumenta la fragilidad del citoesqueleto y, como resultado de ello, se produce citólisis de queratocitos de la capa basal. De todos los tipos de EB, el que presenta la mejor correlación fenotipo-genotipo es la EBS [33]. La localización de las mutaciones puntua-

Fig. 1.2-2. **a** y **b)** Ampollas y erosiones en un paciente con EB simple de Weber-Cockayne

Fig. 1.2-3. **a** y **b)** Ampollas de distribución generalizada y sus secuelas en un paciente con EB simple de Koebner

Fig. 1.2-4. Ampollas de distribución espacial herpetiforme típica en un paciente con EB simple de Dowling-Meara

les en los genes que codifican las queratinas K5 y K14 determina la gravedad de la enfermedad: la forma grave EBS-DM se produce por mutaciones en la parte del gen que codifica los dominios N-terminal y C-terminal, altamente conservados, de estas proteínas, y esto trae como consecuencia la inhibición de la agregación termino-terminal de los filamentos de queratina. Por otra parte, las mutaciones de las secciones de los genes que codifican el dominio rod de

las proteínas causan tipos menos graves de la enfermedad (EBS-K, EBS-WC) en los que la formación de filamentos de queratina, a pesar de estar afectada, es aún posible [3]. Como es de esperar, la gravedad de la enfermedad depende también del carácter homocigótico (manifestaciones graves) o heterocigótico (manifestaciones menos graves) del defecto genético. Además, la clase de mutación puntual también determina la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la conversión de metionina en valina en la posición 119 (mutación W119V) en el gen que codifica la queratina 14 causa el tipo menos grave de la enfermedad (EBS-K), mientras que la mutación W119T (conversión de metionina en tirosina) causa el tipo EBS-DM mucho más grave de la enfermedad [1, 3].

Existe un tipo infrecuente de EBS denominado *EBS con distrofia muscular* (EBS-MD) (Fig. 1.2-5). La causa de este tipo de EBS es la presencia de codones de finalización precoz en el gen PLEC1, que codifica la proteína plectina, una proteína estructural de los hemidesmosomas y de los discos Z de los miocitos [20, 27]. Las ampollas se presentan desde el nacimiento, pero la distrofia muscular aparece más tarde (entre los 2 y 35 años de vida) [25].

La mayoría de los pacientes con EBS tienen una esperanza de vida igual a la del resto de la población, aunque se ha informado un aumento en la mortalidad en niños con EBS-DM y en pacientes con EBS-MD. Estos últimos mueren en la tercera o la cuarta década de vida, a causa de la afectación muscular.

EB juntural

Existen dos subtipos principales de EB juntural, y ambos se transmiten de forma autosómica recesiva. La forma generalizada más grave de este subtipo de EB se denomina *EBJ de Herlitz* (EBJ-H) [23], a la que solía llamarse *EB letal* debido al alto riesgo de muerte prematura que supone. La mayoría de los pacientes con EBJ generalizada presentan el tipo no Herlitz de esta enfermedad (EBJ-nH), antes denominada *EB atrófica generalizada benigna* (EBAGB) [4, 24].

La EB de Herlitz se produce por mutaciones homocigóticas en los genes LAMA3, LAMB3 y LAMC2, cada uno de los cuales codifica una de las tres cadenas del heterotrímetro laminina-332. La degradación de ARNm por mutaciones de parada de una de estas tres cadenas tiene como consecuencia la ausencia total de esta proteína estructural vital de la membrana basal [30, 34].

Entre los signos habituales de la EBJ-H se encuentran la presencia de numerosas ampollas, erosiones y cicatrices atróficas en la piel, onicodistrofia (que provoca la destrucción total de las placas ungueales) (Fig. 1.2-6), quistes miliares, afección grave de las partes blandas de la cavidad bucal, lesiones hipoplásicas del esmalte de los dientes y caries

Fig. 1.2-5. a-d) Ampollas de diversos tamaños (desde muy pequeñas hasta muy grandes) parcialmente hemorrágicas, y erosiones, acompañadas de onicodistrofia precoz en un lactante que padece EB simple con distrofia muscular.

dentarias de gran magnitud. Un signo patognomónico de la EBJ-H es la presencia de una excesiva cantidad de tejido de granulación, de distribución simétrica, en la boca, la región central de la cara y la nariz (Fig. 1.2-6), la región superior de la espalda, los huecos axilares y los pliegues ungueales. Entre las posibles complicaciones de esta enfermedad se encuentran anemia multifactorial intensa, retraso del crecimiento, erosiones y estrechamientos de las vías digestivas y afectación de las mucosas de las vías respiratorias superiores y del aparato genitourinario, los riñones, la parte externa de los ojos y, en raras ocasiones, las

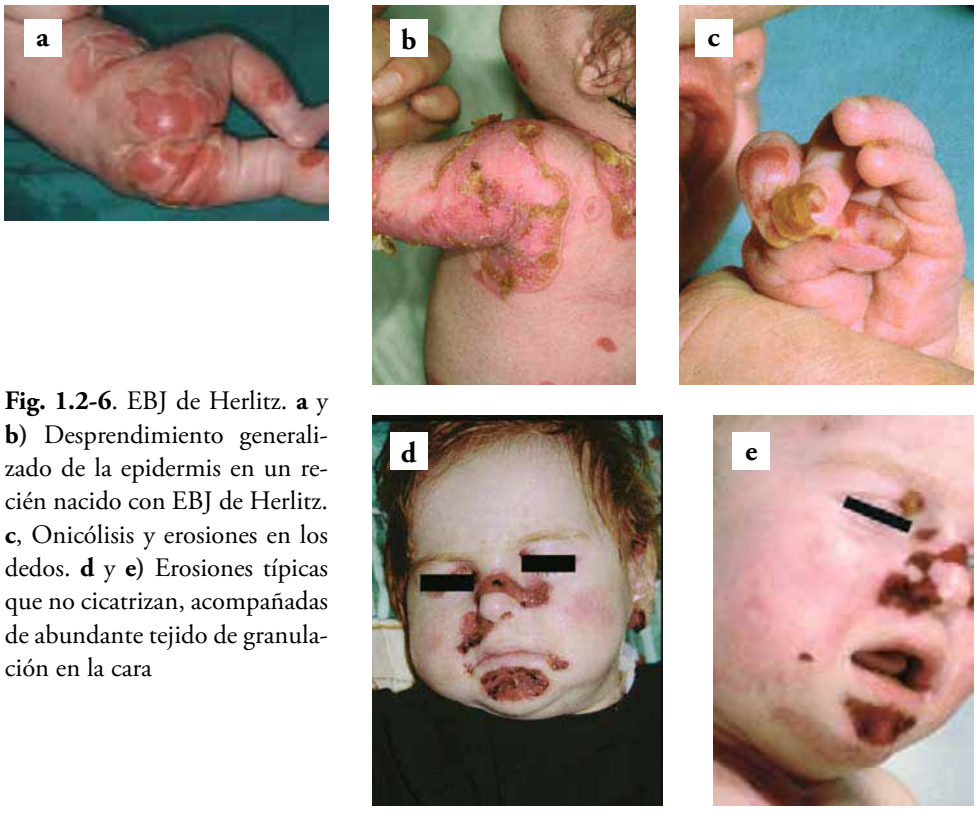


Fig. 1.2-6. EBJ de Herlitz. **a** y **b)** Desprendimiento generalizado de la epidermis en un recién nacido con EBJ de Herlitz. **c**, Onicólisis y erosiones en los dedos. **d** y **e)** Erosiones típicas que no cicatrizan, acompañadas de abundante tejido de granulación en la cara

manos [12, 22]. La tasa de mortalidad de esta enfermedad es muy alta, en particular durante los primeros años de vida, como resultado del retraso del crecimiento, infecciones, neumonía y obstrucción traqueolaríngea [2, 15].

Los subtipos EBJ-nH de la EB se deben a un conjunto de mutaciones heterocigóticas en los genes que codifican la laminina-332, o a mutaciones de parada homocigóticas [5], mutaciones de cambio de aminoácido o deleciones dentro del marco [6] en el gen COL17A1, que ocasiona la ausencia total o la reducción de la expresión del colágeno de tipo XVII, una proteína integrante de los filamentos de anclaje [29]. Los pacientes que padecen de EBJ-nH presentan ampollas de distribución generalizada, erosiones y costras en la piel, cicatrices atróficas (Fig. 1.2-7), alopecia cicatricial («alopecia de patrón masculino») (Fig. 1.2-8), onicodistrofia o desprendimiento de las uñas, lesiones hipoplásicas del esmalte de los dientes y caries. A diferencia de la EBJ-H, en estos pacientes las manifestaciones extracutáneas, excepto la estenosis traqueolaríngea [13], son infrecuentes, y su esperanza de vida no suele afectarse.

Fig. 1.2-7. EB juntural no Herlitz. **a)** Ampollas desfigurantes y erosiones parcialmente sobreinfectadas, en la cara de un niño. **b)** Ampollas parcialmente hemorrágicas, erosiones y onicodistrofia. **c**, Erosión grande en la lengua, cubierta de fibrinógeno. **d)** Ampollas a tensión y costras en la piel extremadamente atrófica de un paciente adulto. **e** y **f)** Ampollas rotas, erosiones y costras parcialmente hemorrágicas, acompañadas de onicodistrofia y anoniquia en una mano y en los pies de un paciente adulto. **g)** Paciente con cúmulos de ampollas, erosiones, atrofia y deformidad cicatricial, pero de estatura normal. Nevus displásico de aspecto áspero del tamaño de la palma de la mano, en la espalda, rodeado de una erosión extensa causada al retirar un vendaje adhesivo.

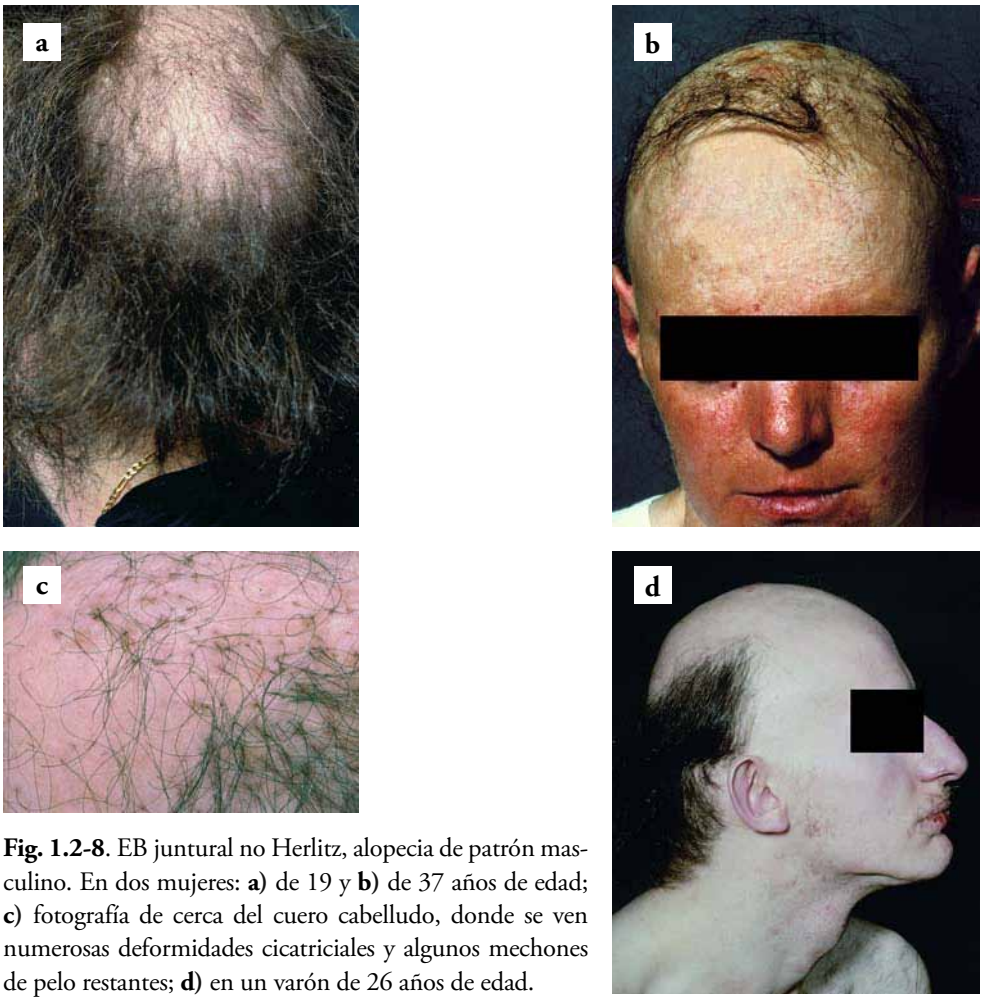


Fig. 1.2-8. EB juntural no Herlitz, alopecia de patrón masculino. En dos mujeres: **a)** de 19 y **b)** de 37 años de edad; **c)** fotografía de cerca del cuero cabelludo, donde se ven numerosas deformidades cicatriciales y algunos mechones de pelo restantes; **d)** en un varón de 26 años de edad.

Un subtipo muy infrecuente de EB juntural es la *EBJ con atresia pilórica* (EBJ-AP). Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan ausencia genética de integrina $\alpha 6\beta 4$ funcional en los hemidesmosomas de las células epiteliales, las células de Schwann, los timocitos y los fibroblastos neuronales. Debido a la gravedad de la afectación cutánea y la presencia de afecciones extracutáneas (entre ellas, atresia pilórica y, en muchos casos, anomalías del aparato genitourinario), los niños que padecen EBJ-AP suelen fallecer en los primeros meses de vida. Recientemente se ha dado a conocer un nuevo subtipo, menos grave y no letal de esta enfermedad, causado por una mutación heterocigótica compuesta [28].

EB distrófica

La EB distrófica (EBD) se produce por mutaciones en el gen COL7A, que codifica el colágeno de tipo VII, el principal componente de las fibrillas de anclaje de la membrana basal [35, 36]. En el gen COL7A1 pueden producirse innumerables tipos de mutaciones. En cada persona, las mutaciones y las combinaciones alélicas en este gen son específicas de su familia. Si bien la correlación fenotipo-genotipo es variable, el tipo de mutaciones y la ubicación del sitio donde éstas se producen en el gen COL7A1 permiten predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas.

La EBD se clasifica en dos subtipos principales, dependiendo del tipo de herencia. Esta enfermedad se transmite, bien de forma autosómica dominante (EBDD), bien de forma autosómica recesiva (EBDR) [8]. Este último subtipo se subdivide en dos tipos: uno grave, la EBDR de Hallopeau-Siemens (EBDR-HS), y uno menos grave, la EBDR no Hallopeau-Siemens (EBDR-nHS).

Desde un punto de vista clínico, la EBDD se caracteriza por la aparición recurrente de ampollas, quistes miliares y cicatrices atróficas, en particular en las extremidades (Fig. 1.2-9),

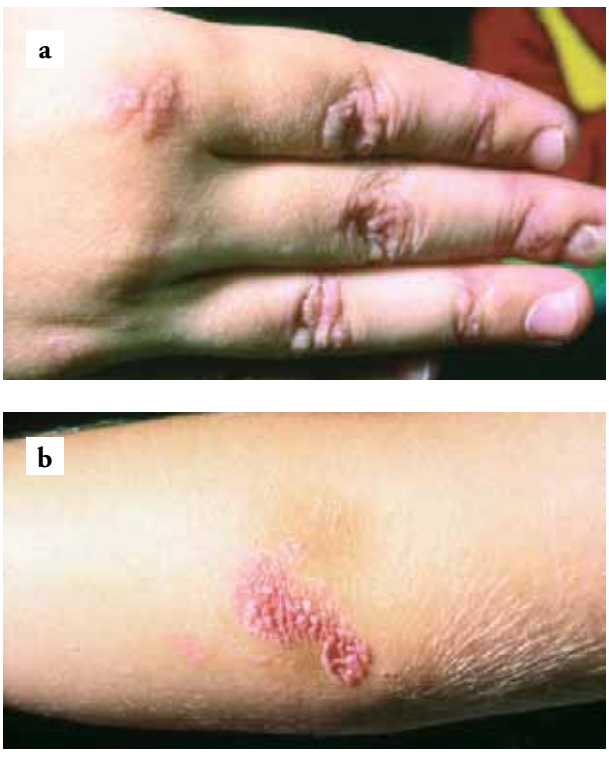


Fig. 1.2-9. EB distrófica dominante con atrofia y formación de quistes miliares en **a)** los dedos y **b)** el codo de una niña pequeña.

así como onicodistrofia y desprendimiento posterior de las uñas. En la mayoría de los pacientes con EBDD la afectación cutánea es generalizada. Las manifestaciones extracutáneas, excepto la afección esofágica son infrecuentes. El defecto genético que da lugar a la EBDD es la sustitución de la glicina en el dominio colagenoso de la cadena pro-α del homotrímero que codifica el colágeno de tipo VII, lo que a su vez desestabiliza la triple hélice [35]. Puesto que tanto los alelos anómalos como los normales se expresan por igual, el funcionamiento del 12,5% de las fibrillas de anclaje permanece intacto, a lo cual se debe el curso relativamente leve de la EBDD.

Los defectos genéticos como, por ejemplo, las mutaciones de cambio de aminoácido y las deleciones dentro del marco, presentes en los pacientes con los tipos más leves de EBDR no Hallopeau-Siemens, afectan el ensamblaje y la agregación de los polipéptidos de colágeno de tipo VII en las fibrillas de anclaje. Esto causa una reducción del número de fibrillas de anclaje o alteraciones morfológicas en la piel de estos pacientes.

La terminación prematura de ambos alelos, que causa ausencia total del colágeno de tipo VII y de fibrillas de anclaje, es la causa de base de la EBDR-HS. La presencia generalizada de ampollas, erosiones, costras, cicatrices atróficas, onicodistrofia y desprendimiento de las uñas, pseudosindactilia mutilante en las manos y los pies [12], y contracturas en manos, pies, codos y rodillas que causan discapacidad funcional, son signos habituales de este tipo grave de EB (Fig. 1.2-10). Las complicaciones extracutáneas son frecuentes en los pacientes con EBDR-HS, entre las cuales se encuentran las afecciones gastrointestinales [16] y urogenitales [9, 10], de la parte externa de los ojos [11], anemia crónica, retraso del desarrollo [16] y un riesgo muy elevado de cáncer de gran malignidad de células escamosas [18] (Cap. 2.1.3).

Sistema de clasificación del año 2008 [14]

Un grupo internacional de expertos en EB se reunió en Viena en mayo de 2007 para revisar de forma crítica el sistema de clasificación utilizado en ese momento. El objetivo de dicha reunión fue actualizar el sistema de clasificación de forma que incluyera los diversos nuevos subtipos de EB descritos, incorporar otras diversas enfermedades que tenían aspectos en común con la EB hereditaria y facilitar, en la medida de lo posible, que las revisiones futuras de dicho sistema de clasificación se centrasen más en las características ultraestructurales y moleculares de cada subtipo de EB. Además, subdividieron algunos de los tipos de EB ya conocidos cuyas características clínicas y genéticas así lo requerían, con el objetivo de facilitar a los médicos una descripción más precisa de ellos. Recientemente se ha publicado un informe del acuerdo general adoptado, en el que presentan de forma resumida los cambios que se propusieron realizar al sistema actual de clasificación [14]. En las Tablas 1.2-2 a 1.2-5 se resume este nuevo sistema de clasificación propuesto, en el que se han incluido varios nuevos aspectos importantes.

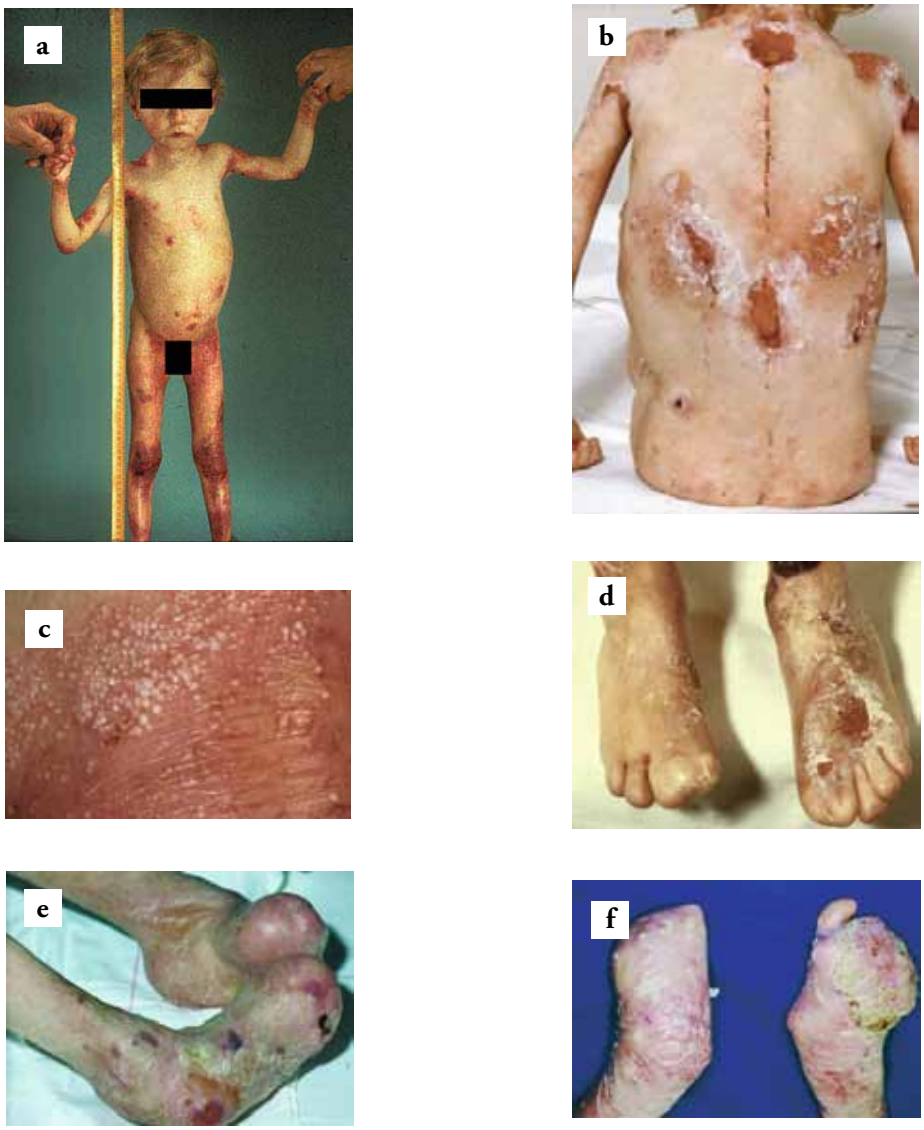


Fig. 1.2-10. EB distrófica recesiva de Hallopeau-Siemens. **a)** Retraso del crecimiento en una niña de 9 años de edad; **b)** Lesiones y ulceraciones de gran tamaño que no remiten, en la espalda y los hombros; **c**, Aglomeración de numerosos quistes miliares en una zona de piel atrofiada; **d)** Sindactilia de los dedos primero a tercero en el pie derecho y primero y segundo del pie izquierdo, y anoniquia; ampollas grandes, parcialmente hemorrágicas y erosiones en los pies; **e)** Contracturas de gran magnitud en ambos pies, y sindactilia de todos los dedos, que impiden al paciente andar. También se observan ampollas hemorrágicas, erosiones y costras; **f)** Pseudosindactilia total de ambas manos, y contracturas de gran magnitud

Tabla 1.2-2. Nueva clasificación propuesta de los principales subtipos de EB*

Tipo principal de EB	Subtipo principal de EB	Proteína(s) afectada(s)
EB simple (EBS)	EBS suprabasal	placofilina-1; desmoplaquina; ¿? otras
	EBS basal	queratinas 5 y 14; plectina; integrina α6β4
EB juntural (EBJ)	EBJ, Herlitz (EBJ-H)	laminina-332 (laminina-5)
	EBJ, de otro tipo	laminina-332; colágeno de tipo XVII; integrina α6β4
EB distrófica (EBD)	EBD dominante (EBDD)	colágeno de tipo VII
	EBD recesiva (EBDR)	colágeno de tipo VII
Síndrome de Kindler	—	kindlina-1

*Basado en lo publicado por Fine y cols. [14]

Tabla 1.2-3. Nueva clasificación propuesta de los principales subtipos de EB simple*

Tipos principales	Subtipos de EBS	Proteínas afectadas
EBS suprabasal	*EB mortal por acantólisis*	desmoplaquina
	carencia de placofilina	placofilina-1
	EBS superficial (EBSS)	¿?
basal	EBS, localizada (EBS-loc)[a]	K5; K14
	EBS, Dowling-Meara (EBS-DM)	K5; K14
	EBS, generalizada de otro tipo (EBS, gennoDM)[b]	K5; K14
	EBS con pigmentación moteada (EBS-PM)	K5
	EBS con distrofia muscular (EBS-MD)	plectina
	EBS con atresia pilórica (EBS-AP)	plectina; integrina α6β4
	EBS, autosómica recesiva (EBS-AR)	K14
	EBS, Ogna (EBS-Og)	plectina
	EBS, migratoria circinada (EBS-migr)	K5

(los tipos infrecuentes se han puesto en cursiva)
*Basado en lo publicado por Fine y cols. [14]
[a]Antes denominada *EBS de Weber-Cockayne*
[b]Incluye a los pacientes antes clasificados en el subtipo *EBS de Koebner*

En primer lugar, se ha añadido el síndrome de Kindler [32] como el cuarto subtipo principal establecido de EB, además los subtipos EBS, EBJ y EBD, debido a que, desde un punto de vista ultraestructural, en los pacientes que padecen este síndrome las ampollas abarcan varias capas de la piel y, además, debido a que ésta suele presentarse como una enfermedad mecanobullosa hereditaria.

Tabla 1.2-4. Nueva clasificación propuesta de todos los subtipos de EB juntural conocidos

	Subtipo principal de EBJ	**Subtipos**	**Proteína(s) afectada(s)**
EBJ	EBJ, Herlitz (EBJ-H)	—	laminina-332
	EBJ, de otro tipo (EBJ-O)	EBJ, no Herlitz, generalizada (EBJ-nH gen)[a]	laminina-332; colágeno de tipo XVII
		EBJ, no Herlitz, localizada (EBJ-nH loc)	colágeno de tipo XVII
		EBJ con atresia pilórica (EBJ-AP)	integrina α6β4
		EBJ, inversa (EBJ-I)	laminina-332
		EBJ, de aparición tardía (EBJ-at)[b]	¿?
		síndrome LOC (síndrome laringoonicocutáneo)	cadena α3 de la laminina-332

(los tipos infrecuentes se han puesto en cursiva)
*Basado en lo publicado por Fine y cols. [14]
[a]Antes denominada *EB atrófica generalizada benigna* (EBAGB)
[b]Antes denominada *EB progresiva*

Tabla 1.2-5. Nueva clasificación propuesta de todos los subtipos de EB distrófica conocidos*

	Todos los subtipos	**Proteína(s) afectada(s)**
EBDD	EBDD, generalizada (EBDD-gen)	colágeno de tipo VII
	EBDD, acral (EBDD-ac)	
	EBDD, pretibial (EBDD-Pt)	
	EBDD, pruriginosa (EBDD-Pr)	
	EBDD, con afectación de las uñas solamente (EBDD-us)	
	EBDD, dermólisis bullosa del recién nacido (EBDD-DBRN)	
EBDR	EBDR, generalizada grave (EBDR-gen grav)[a]	colágeno de tipo VII
	EBDR, generalizada de otro tipo (EBDR-O)	
	EBDR, inversa (EBDR-I)	
	EBDR, pretibial (EBDR-Pt)	
	EBDR, pruriginosa (EBDR-Pr)	
	EBDR, centrípeta (EBDR-Ce)	
	EBDR, dermólisis bullosa del recién nacido (EBDR-EBDR-DBRN)	

(los tipos infrecuentes se han puesto en cursiva)
*Basado en lo publicado por Fine y cols. [14]
[a]Antes denominada *EBDR de Hallopeau-Siemens*

En segundo lugar, se ha subdividido la EBS en dos subtipos (basal y suprabasal), con el fin de incluir y resaltar tres enfermedades de características clínicas y moleculares distintas (a saber, la EB mortal por acantólisis, la carencia de placofilina, y la EBS superficial) en las cuales las ampollas se producen en las porciones más superiores de la epidermis, en lugar de en los queratocitos de la capa basal.

En tercer lugar, se ha incluido oficialmente el síndrome laringoonicocutáneo (síndrome LOC) en los subtipos de EBJ, debido a la formación de ampollas en la lámina lúcida, sus características clínicas específicas y su asociación a las mutaciones en la cadena α3 de la laminina-332.

En cuarto lugar, se ha dividido la EB con atresia pilórica en dos subtipos (EBS y EBJ), debido a que se han observado que en cada uno de ellos la separación cutánea se produce en sitios ultraestructurales diferentes. Si bien antes se pensaba que la EB con atresia pilórica era sólo un tipo de EBJ, se ha observado que en casos raros las ampollas se forman en los queratocitos de la capa basal y, sin embargo, presentan características clínicas similares o idénticas a las de los pacientes en quienes los despegamientos junturales tienen características más típicas.

En quinto lugar, algunos subtipos de EB, como, por ejemplo, la EBJ-nH, han sido divididos en dos tipos: generalizada y localizada.

Otros cambios realizados son: 1) la separación de la EBD pruriginosa y la dermólisis bullosa del recién nacido en subtipos de EBDD y EBDRN; 2) la creación de un subtipo de EBDD en el cual se afectan solamente las uñas (EBDD, con afectación de las uñas solamente); 3) la adición de un subtipo infrecuente de EBS caracterizado por la presencia de lesiones migratorias (EBS, migratoria circinada), y 4) el uso de nombres más descriptivos desde un punto de vista clínico, en el caso de dos subtipos frecuentes que actualmente se identifican mediante epónimos (de Weber-Cockayne; de Hallopeau-Siemens).

Además, en este sistema se reafirma el criterio expresado en el año 2000 [8] de que el término *EB hemidesmosómica* no debe ser utilizado al clasificar a los pacientes con EB. Este criterio se basa en que, desde un punto de vista conceptual, el término *EB hemidesmosómica* supone demasiadas limitaciones prácticas. Un ejemplo importante de ello es el hecho de que este término erróneamente implica que los pacientes con EBAGB causada por mutaciones en el gen COL17A1, cuya afección se ha separado de otros tipos de EBJ incluidos en la *EB hemidesmosómica*, presentan unas características fenotípicas y un pronóstico diferentes a los de pacientes que padecen EBJ-nH, en quienes la enfermedad es causada por mutaciones en los genes que codifican la laminina-332.

Los cambios propuestos para el sistema de clasificación, describen de forma más precisa cada uno de los subtipos conocidos de EB, lo cual no era posible en el año 2000. Además,

dichos cambios se basan, en cierta medida, en nuevos conceptos relativos a las características moleculares y ultraestructurales de cada subtipo de EB. Asimismo, permiten ampliar el significado del término *EB*, en los casos que resulte pertinente, de forma que abarque a otras enfermedades hereditarias que comparten con la EB una cantidad suficiente de características clínicas, en particular la fragilidad mecánica de la piel y la formación de ampollas, que permita incluirlas en alguno de los subtipos de EB ya establecidos.

Este nuevo sistema de clasificación propuesto es de gran importancia práctica y refleja el consenso del grupo internacional de expertos que lo ha creado. Este sistema, al igual que los anteriores, se basa en criterios clínicos (fenotipo y tipo de herencia) y, además, en criterios derivados de pruebas de diagnóstico inmunohistoquímico y ultraestructural, en vez de sólo en los resultados de las pruebas de mutaciones mediante estudios del ADN. Si bien este último tipo de información resulta, en último término, esencial para cualquier tratamiento futuro mediante genoterapia, y constituye el medio más preciso para confirmar el tipo de herencia en pacientes sin antecedentes familiares de esta enfermedad, en la actualidad se considera que la correlación fenotipo-genotipo (excepto, quizá, en el caso de la EBS) no es lo suficientemente estrecha como para utilizar la prueba del ADN como el medio *primario* para determinar el subgrupo de la enfermedad que padecen estos pacientes. Por otra parte, los análisis de mutaciones en el caso de los pacientes con EB desgraciadamente no pueden realizarse en todos los países, bien porque no existen las condiciones necesarias para ello bien por ser demasiado costosos y, por tanto, no resulta práctico basar la clasificación de un paciente con EB sólo en los resultados de los análisis de mutaciones. No obstante, esta técnica es indudablemente muy valiosa y aporta información muy útil, en particular en lo relativo a las características fisiopatológicas de la enfermedad. Además, este análisis sigue siendo en la actualidad la prueba de laboratorio principal para el diagnóstico prenatal y preimplantacional. Aún desconocemos si esta prueba será tenida en cuenta en mayor medida en futuros sistemas de clasificación.

Bibliografía

1. Bauer JW, et al (2001) A compound heterozygous one amino-acid insertion/nonsense mutation in the plectin gene causes epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency. Am J Pathol 158:617–625
2. Buchbinder LH, Lucky AW, Ballard E, et al (1986) Severe infantile epidermolysis bullosa simplex: Dowling-Meara type. Arch Dermatol 122:190–198
3. Cummins RE, et al (2001) Keratin 14 point mutations at codon 119 of helix 1A resulting in different epidermolysis bullosa simplex phenotypes. J Invest Dermatol 117:1103–1107
4. Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB (1997) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Adv Dermatol 13:87–119
5. Darling TN, McGrath JA, Yee C, et al (1997) Premature termination codons are present on both alleles of the bullous pemphigoid antigen 2/type XVII collagen gene in five Austrian families with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 108:463–468

6. Darling TN, et al (1998) A deletion mutation in COL17A1 in five Austrian families with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa represents propagation of an ancestral allele. J Invest Dermatol 110:170–173
7. Dowling GB, Meara RH (1954) Epidermolysis bullosa resembling juvenile dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 66:139–143
8. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, et al (2000) Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 42:1051–1066
9. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of death from renal disease: experience of the National EB Registry. Am J Kidney Dis 44:651–660
10. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry and review of the literature. J Urol 172:2040–2044
11. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry. Am J Ophthalmol 138:254–262
12. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2005) Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry, 1986–2002. J Hand Surg (British and European Volume) 30B:14–22
13. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2007) Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa. Laryngoscope 117:1652–1660
14. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer JA, et al (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 58:931–950
15. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, SuchindranC(2008) Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. J Pediatr 152:276–280
16. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2008) Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National EB Registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr 46:147–158
17. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (1999) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
18. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Cancer and inherited epidermolysis bullosa: lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
19. Fuchs EV (1999) The molecular biology of epidermolysis bullosa simplex. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
20. Gache Y, Chavanas S, Lacour JP, et al (1996) Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. J Clin Invest 97:2289–2298
21. Gedde-Dahl T Jr (1971) Epidermolysis bullosa. A clinical, genetic and epidemiologic study. The Johns Hopkins Press, Baltimore
22. Haber RM, Hanna W, Ramsay CA, Boxall LBH (1985) Cicatricial junctional epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 12:836–844

23. Herlitz O (1935) Kongenitaler nicht syphilitischer Pemphigus: eine } Ubersicht nebst Beschreibung einer neuen Krankheitsform. Acta Paediatr 17:315–371
24. Hintner H, Wolff K (1982) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 118:375–384
25. Jonkman MF (1999) Hereditary skin diseases of hemidesmosomes. J Derm Science 20:103–121
26. Lin AN, Carter DM (eds) (1992) Epidermolysis bullosa: basic and clinical aspects. Springer, New York
27. McLean WHI, Pulkkinen L, Smith FJD, et al (1996) Loss of plectin (HD-1) causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization. Genes Develop 10:1724–1735
28. Mellerio JE, et al (1998) Pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome: mutations in the integrin beta4 gene (ITGB4) in two unrelated patients with mild disease. Br J Dermatol 139:862–871
29. Pohla-Gubo G, et al (1995) Diminished expression of the extracellular domain of bullous pemphigoid antigen 2 (BPAG2) in the epidermal basement of patients with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 4:199–206
30. Pulkkinen L, Uitto J, ChristianoAM(1999) The molecular basis of the junctional forms of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
31. Shemanko CS, Horn HM, Keohane SG, et al (2000) Laryngeal involvement in the Dowling-Meara variant of epidermolysis bullosa simplex with keratin mutations of severely disruptive potential. Br J Dermatol 142:315–320
32. Siegel DH, Ashton GHS, Penagos HG, et al (2003) Loss of kindlin-1, a human homolog of the C. elegans actin-extracellular matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. Am J Hum Genet 73:174–187
33. Smith FJD, Morley SM, Rugg EL, et al (1993) Clustering of epidermolysis bullosa simplex mutations in relation to disease phenotype: data from Weber-Cockayne EBS. J Invest Dermatol 101:481
34. Uitto J, Pulkkinen L, Christiano AM (1994) Molecular basis of the dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen and kalinin (laminin-5) genes. J Invest Dermatol 103 [Suppl]:39S–46S
35. Uitto J, Pulkkinen L, Christiano AM (1999) The molecular basis of the dystrophic forms of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
36. Uitto J, Pulkkinen L (2000) The genodermatoses: candidate diseases for gene therapy. Hum Gene Ther 11:2267–2275
37. Wright JT, Fine JD, Johnson LB (1991) Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71:440–446
38. Wright JT (1999) Oral manifestations of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore

1.3 Características epidemiológicas de la epidermólisis bullosa hereditaria

Jo-David Fine

Aún se sabe poco acerca de las características epidemiológicas de la mayoría de las enfermedades cutáneas, en parte porque, salvo en muy raras excepciones, no existen requisitos de obligado cumplimiento a nivel nacional para la declaración de enfermedades dermatológicas, excepto las consideradas transmisibles, como la sífilis. Además, numerosas enfermedades cutáneas son tan transitorias o de curso tan leve, que hace que no sean evaluadas por médicos u otro personal sanitario. Por consiguiente, resulta imposible obtener datos fiables sobre la prevalencia de estas enfermedades. Por último, a veces resulta difícil llegar a un diagnóstico preciso de las enfermedades cutáneas, para lo cual es necesario contar con los conocimientos y capacidades de dermatólogos experimentados. Los datos clínicos aportados por otros médicos podrían fácilmente estar basados en diagnósticos erróneos. Por ejemplo, recientemente se dio a conocer que existen diferencias importantes en cuanto a la prevalencia de la dermopatía fibrosante nefrogénica (DFN), dependiendo de si en los estudios clínicos participaron o no dermatólogos, debido a que algunos de los casos en los que se diagnosticó esta enfermedad podrían en realidad corresponder a algún tipo de dermatitis por estasis o lipodermatoesclerosis, entidades fácilmente diagnosticadas erróneamente como DFN por médicos sin conocimientos suficientes de dermatología.

En los Estados Unidos se logró obtener datos fiables sobre la prevalencia y la incidencia de la EB hereditaria tras la creación del Registro Nacional de EB (NEBR, pos sus siglas en inglés) en 1986 [1-3]. Este proyecto, financiado por los National Institutes of Health y ya con 21 años de existencia, tiene como objetivos principales la identificación, inclusión, registro y valoración de todos los pacientes con EB hereditaria, residentes en los Estados Unidos continentales. Se utilizaron la búsqueda de casos sistemática y la recopilación de

datos, aplicando rigurosamente principios epidemiológicos convencionales, y los datos fueron posteriormente analizados por un grupo de bioestadistas dirigido por un eminente investigador especialmente interesado en las características demográficas de la población. Los pormenores sobre la metodología empleada, así como los detalles específicos de los instrumentos utilizados en el procesamiento de los abundantes datos del estudio, han sido ya descritos en otra sección de este libro [4, 5].

Antes del análisis de los datos recopilados por el NEBR, abundaban en la literatura médica algunas ideas erróneas sobre la EB. Estas ideas eran el resultado comprensible de las impresiones clínicas obtenidas por médicos que comunicaban su propia experiencia con un número limitado de pacientes con EB, la mayoría de ellos con formas graves de la enfermedad. Se pensaba, por ejemplo, que ciertas razas eran más propensas a padecer EB que otras, debido a los pocos casos comunicados en afroamericanos. Más tarde se comprobó que esto se debía a las grandes diferencias existentes en cuanto al grado de acceso a la atención sanitaria y, más importante aún, a la posibilidad de ser remitido a un dermatólogo o a un especialista en genética clínica, y no a diferencias genéticas inherentes relativas a la propensión a padecer esta enfermedad. Otra creencia errónea era, por ejemplo, que la mayoría de los casos de EB juntural (EBJ) y EB distrófica recesiva (EBDR) correspondían a los subtipos de Herlitz (EBJ-H) y Hallopeau-Siemens (EBDR-HS), respectivamente, y que estos dos subtipos muy a menudo causaban la muerte en los primeros años de vida. También se pensaba que la EB simple (EBS) no era tan frecuente como hoy sabemos que es, debido a que sólo una minoría de los pacientes con EBS acudía al dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad.

Datos epidemiológicos previos a la creación del NEBR

Prevalencias estimadas

Antes de que se llevaran a cabo los análisis de los datos obtenidos en el estudio de la población del NEBR, los datos disponibles correspondían a cifras mucho menores de pacientes con EB procedentes de Escandinavia, Irlanda del Norte, Croacia, Japón y Columbia Británica. Los resultados de muchas de estas estimaciones diferían de forma considerable, debido, en parte, al tamaño más pequeño de las muestras utilizadas y al empleo de métodos mucho menos rigurosos de inclusión de los pacientes. En Noruega, las estimaciones de prevalencia en 1995 de la EBS (todos los tipos), la EBS-K y la EBS-WC fueron de 23 a 42, 1,4 a 6,9 y 14,5 a 20 por millón de habitantes, respectivamente, dependiendo de la manera en que se clasificaran los diferentes subtipos de EBS [7]. Por el contrario, entre 1962 y 1984, la prevalencia de EBS en Irlanda del Norte se calculó en alrededor de 28 por millón de habitantes [6]. En 1995, la prevalencia en Noruega de EBJ, EB distrófica, EBDR y EBDR-HS fue de aproximadamente 2, 10, 2,3 y 0,7 pacientes por millón de habitantes, respectivamente [6]. En 1990, la prevalencia de EBDR-HS en Croacia se calculó

en 9,6 por millón de habitantes [9]. En Japón, a partir de los datos obtenidos en encuestas realizadas en varios hospitales en 1983 a menos de 400 pacientes, se informó que la prevalencia de EBS, EBJ, EBDD y EBDR fue de 0,29 a 0,40, 0,015 a 0,020, 0,11 a 0,15 y 0,15 a 0,20 por millón de habitantes, respectivamente.

Probablemente la prevalencia estimada más fiable antes de la creación del NEBR fuera la de Columbia Británica, calculada a partir de los datos contenidos en un registro estatal de vigilancia sanitaria. En dicha población, Sybert y cols. calcularon que la prevalencia general de EB durante el período de 1952 a 1989 había sido de 9,9 por millón de habitantes [5].

Incidencias estimadas

En 1983 en Noruega se comunicó que las incidencias de los subtipos Koebner, Dowling-Meara y Weber-Cockayne de EB simple eran de 2, 1,7 y como mínimo 6 por millón de nacidos vivos, respectivamente. Entre 1965 y 1994, las incidencias de EBJ (todos los subtipos) y de EBJ de Herlitz en Noruega y Suecia se estimaron en 7 y 4,6 por millón de nacidos vivos y superior a 8 y a 7,1 por millón de nacidos vivos, respectivamente. Entre 1947 y 1994, la incidencia de EBDR se calculó en 5,6 por millón de nacidos vivos. En un informe publicado en Croacia en 1990, se dio a conocer que la incidencia de EBDR-HS era de 19,2 por millón de nacidos vivos (uno de cada 52.000). En Columbia Británica, la incidencia de EB (todos los tipos) durante el período de 1952 a 1989 se estimó en 17,9 por millón de nacidos vivos.

Características demográficas de los pacientes incluidos en el NEBR

El 1 de junio de 2002, fecha en la que cesó la inclusión sistemática de nuevos pacientes en la base de datos del NEBR, se habían recopilado datos correspondientes a 3.280 pacientes. En alrededor del 10% de estos pacientes resultó imposible determinar qué subtipo de EB padecían, por lo que sus datos se excluyeron de los análisis posteriores. Es importante señalar que las características demográficas de la población estudiada en el NEBR fueron idénticas a las de los primeros 1.700 pacientes incluidos en el registro entre 1986 y 1996, y en quienes se calcularon la prevalencia y la incidencia estimadas [5].

Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en el NEBR padecían EBS. De ellos, alrededor de dos tercios tenía EBS-WC, del 6% al 7% tenían EBS-K o EBS-DM, y en aproximadamente el 22% no pudo determinarse el subtipo que padecían. El 7% de los pacientes incluidos en el NEBR presentaban algún tipo de EBJ; de ellos, sólo alrededor del 20% padecía EBJ-H. La EBDD y la EBDR representaban alrededor del 13% cada una de ellas, de la población incluida en el NEBR. Entre los pacientes que presentaban EBDR, el 33%, el 63% y el 4% padecían los subtipos EBDR-HS, EBDR-nHS y EBDR inversa, respectivamente.

Prevalencia e incidencia de cada tipo y subtipo de EB
(datos obtenidos del NEBR)

En la Tabla 1.3-1 se resumen los datos de prevalencia e incidencia de cada tipo y subtipo de EB, en Estados Unidos. Estos datos se obtuvieron mediante análisis de aproximadamente 1.700 pacientes incluidos en el NEBR durante sus primeros 10 años de existencia. La prevalencia estimada se calculó teniendo en cuenta la cantidad de pacientes incluidos en el NEBR y que estaban aún vivos en 1990, con el objetivo de poder utilizar datos procedentes del censo realizado en Estados Unidos en 1990. La incidencia estimada se calculó a partir de los datos obtenidos en un periodo de cinco años, de 1986 a 1990. Debido a la gravedad de la EBJ y de la EBDR, y a la disponibilidad de pruebas de diagnóstico gratis para el NEBR, probablemente casi todos los pacientes que padecían estos dos tipos principales de EB fueron diagnosticados e incluidos en este proyecto en el periodo de 1986 a 1996. Asimismo, es probable que se haya incluido en este estudio a la mayoría de los pacientes afectados de EBDD, y la mayoría de los pacientes con subtipos más graves de EBS. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la EBS localizada suelen ser relativamente leves y, por tanto, muchos de estos pacientes no fueron detectados por el NEBR. Al calcular la prevalencia y la incidencia de la EBS, se partió de la hipótesis de que no más del 5% al 10% de todos los pacientes afectados de EBS habrían sido incluidos en el NEBR. Incluso esta cifra podría ser demasiado exagerada acerca del éxito de la inclusión de pacientes con este tipo importante de EB.

Tabla 1.3-1. Prevalencia e incidencia de EB, por tipo y subtipo (según el estudio de población del NEBR)

Tipo o subtipo de EB	Prevalencia[a]	Incidencia[b]
EBS (todos los subtipos)	4,60	10,75
EBS-WC	3,14	6,81
EBS, de otro tipo	1,46	3,95
EBJ (todos los subtipos)	0,44	2,04
EBJ-H	0,07	<0,41
EBJ, de otro tipo	0,37	<2,04
EBDD	0,99	2,86
EBDR (todos los subtipos)	0,92	2,04
EBDR-HS	0,42	0,41
EBDR, de otro tipo	0,49	1,63
EB, todos los tipos y subtipos[c] (incluidos los pacientes no clasificados)	8,22	19,60

[a]Pacientes con EB por millón de habitantes (1990)
[b]Pacientes nacidos con EB por millón de nacidos vivos (1986 a 1990)
[c]Incluidos los casos inclasificables

La prevalencia global de la EB hereditaria en la población estadounidense fue de 8,22 por millón de habitantes. Las prevalencias de EBS, EBJ, EBDD y EBDR fueron de 10,75, 2,04, 2,86 y 2,04 por millón de habitantes, respectivamente. Las prevalencias de los principales subtipos se presentan en la Tabla 1.3-1. Hay que señalar que la cantidad de pacientes que padecían alguno de los principales subtipos de EB era tan pequeña que resultó imposible obtener valores fiables de prevalencia. Asimismo, la incidencia de EB hereditaria en la población estadounidense fue de 19,60. Sin embargo, estos datos están basados en el supuesto de que hemos captado prácticamente a todos los pacientes con EB, independientemente del subtipo, en la población del estudio del NEBR. Si, por el contrario, sólo el 10% y el 5% de todos los pacientes con EBS fueron detectados, entonces la prevalencia de EBS sería de 46,00 y 91,99, respectivamente, y la prevalencia global de EBS sería de 49,62 y 95,61 por millón de habitantes, respectivamente. Aún en el caso de esta última hipótesis, que es algo extrema, en los Estados Unidos continentales habría sólo 23.780 pacientes con EBS vivos en 1990, según el censo realizado ese año.

Otros datos demográficos publicados

En varios otros países se han creado también registros de EB, entre ellos Italia [10], Alemania, Escocia [8] y Australia. En el año 2002, el registro italiano contenía 697 casos clasificables, la mayoría de los cuales padecían los tipos no simples de la enfermedad (EBJ, 10%; EB distrófica, 62%). En la cohorte de pacientes italianos, la prevalencia y la incidencia globales durante el período de 1997 a 1998 fue de 10,1 por millón de habitantes y de 20,1 por millón de nacidos vivos, respectivamente. Si bien la distribución de los tipos de EB incluidos en el registro italiano difiere de la de Estados Unidos, las tasas generales son notablemente similares a las informadas por el NEBR, lo cual indica que probablemente los datos obtenidos en Estados Unidos son comparables a los obtenidos al menos en Europa occidental, y probablemente en el resto del mundo.

Sin embargo, es posible que en otras cohortes o en otros países estos resultados sean diferentes. Existen varias razones que podrían explicar dichas posibles diferencias. En primer lugar, la precisión de los datos epidemiológicos depende en gran medida del éxito del diagnóstico de los pacientes. Cuando la búsqueda de casos no se realiza de forma extremadamente rigurosa, los valores de la prevalencia y la incidencia estimadas serán más bajos, y será mayor la cantidad de errores de diagnóstico y de clasificación. En segundo lugar, la prevalencia y la incidencia estimadas se verán afectadas también por las limitaciones de los pacientes para tener acceso a los registros o a sus médicos. Según nuestra experiencia en Estados Unidos, algunos grupos étnicos tienen menos acceso a la atención sanitaria especializada que otros. La existencia en Estados Unidos de un sistema sanitario formado por numerosas aseguradoras médicas privadas y en el que la cantidad de servicios sanitarios estatales es comparativamente más reducida, más de 40 millones de ciudadanos estadouni-

denses no tienen seguro sanitario. Si bien la mayoría de los niños que presentan EB todavía están cubiertos por los servicios sanitarios financiados, al menos parcialmente, con fondos federales o estatales, no sucede lo mismo con los adultos. En tercer lugar, la inclusión de pacientes con EB suele depender del subtipo que padezcan. Los pacientes con los tipos autosómicos dominantes leves de EB, como por ejemplo la EBS-WC, en ocasiones no acuden al médico porque saben que no existe un tratamiento eficaz, según la experiencia de otros miembros de la familia que también han padecido la enfermedad. Como resultado de ello, estos casos no serán diagnosticados y, por tanto, no se incluirán en los cálculos de prevalencia de la EB. Por otra parte, en países más pequeños se encontrarán tasas de prevalencia e incidencia mucho más altas, porque en ellos, por diversas razones culturales o económicas, la consanguinidad suele ser mucho más frecuente que en otros países.

Bibliografía

1. Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM (1994) The National Epidermolysis Bullosa Registry. J Invest Dermatol 102:54S–56S
2. Fine JD (1996) Rare disease registries – lessons learned from the National Epidermolysis Bullosa Registry. J Rare Diseases 2:5–14
3. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (1999) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
4. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Carter DM, Moshell A (1999) The National Epidermolysis Bullosa Registry: organization, goals, methodologic approaches, basic demography, and accomplishments. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, MoshellA(eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
5. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T (1999) The epidemiology of inherited EB: findings within American, Canadian, and European study populations. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, MoshellA(eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
6. Gedde-Dahl T, Anton-Lamprecht I (1996) Epidermolysis bullosa. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds) Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics, 3rd edn. Churchill Livingstone, New York
7. Gedde-Dahl TJ, Anton-Lamprecht I (1983) Epidermolysis bullosa. In: Emery AEH, Rimoin DL (eds) Principles and practice of medical genetics, 1st edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
8. Horn HIM, Priestley GC, Eady RAJ, Tidman MJ (1997) The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. Br J Dermatol 136:560–564
9. Pavicic Z, Kmet-Vizintin P, Kansky A, Dobric I (1990) Occurrence of hereditary bullous epidermolyses in Croatia. Pediatr Dermatol 7:108–110
10. Tadini G, Gualandri L, Colombi M, et al (2005) The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa. G Ital Dermatol Venereol 140:359–372

1.4.1.1 Estudios histopatológicos habituales para el diagnóstico de la epidermólisis bullosa

Martin Laimer

Introducción

Según los resultados de importantes estudios por microscopia electrónica realizados por Pearson hace más de 45 años [5], existen tres grupos principales de epidermólisis bullosa (EB), según la ubicación del sitio donde se produce la separación en la unión dermoepidérmica.

En el caso de la EB simple tradicional, la formación de las ampollas tiene lugar en la epidermis (de ahí la denominación epidermolítica) como resultado de la citólisis de los queratinocitos basales, debido a mutaciones en los genes que codifican las principales proteínas del citoesqueleto (las queratinas 5 y 14) y una proteína de los hemidesmosomas (la plectina). Recientemente se ha propuesto la inclusión en el grupo de la EBS de tres enfermedades intraepidérmicas ampollosas hereditarias muy raras, a saber: la EBS superficial, la EBS mortal por acantólisis y la forma por déficit de placofilina-1, en las cuales los planos de despegamiento se forman en la lámina de queratinocitos suprabasales [1]. En dos de estas enfermedades, se ha demostrado que las mutaciones moleculares se producen en los genes que codifican la desmoplaquina y la placofilina-1.

La EB juntural (EBJ) se caracteriza por la formación de ampollas en la lámina lúcida (despegamiento juntural) de la zona de la membrana basal (ZMB), como resultado de defectos moleculares en los genes LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6 e ITGB4, que codifican varias proteínas estructurales que mantienen la integridad entre los queratinocitos basales y la dermis (las tres cadenas de la laminina-332, antes conocida como laminina-5, el colágeno de tipo XVII y ambas cadenas heterodímeras de la integrina $\alpha 6\beta 4$).

La característica del tercer grupo principal de enfermedades mecanobullosas hereditarias, el de la EB distrófica, es la formación de ampollas justo por debajo de la lámina densa de la ZMB (por lo que se denominan dermolíticas). Este tipo de EB se produce por alteraciones en la cantidad o en la estructura de las fibrillas de anclaje, como resultado de mutaciones en el gen COL7A1, que codifica el colágeno de tipo VII, una proteína estructural de las fibrillas de anclaje.

Limitaciones de la microscopia óptica para el diagnóstico de la EB

Por lo general, la microscopia óptica de uso habitual es de escasa utilidad para el diagnóstico de la EB hereditaria, pues en la mayoría de los casos, es decir, en los casos de EB juntural y EB distrófica, el único hallazgo es una ampolla «subepidérmica» paucicelular. Por tanto, no se suelen realizar exploraciones con microscopia óptica de forma habitual a menos que se desee establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades ampollosas, como la infección intrauterina por herpes simple. Aunque a veces es posible observar el despegamiento intraepidérmico secundario a la citólisis de los queratinocitos basales en muestras histopatológicas obtenidas de pacientes con EBS, en otras ocasiones podría resultar difícil diferenciar una EBS de una enfermedad ampollosa de otro tipo, ya que sólo se producen focos de formación de ampollas en la zona situada justo por encima de los queratinocitos de la membrana basal, quedando sólo mínimos restos en la ZMB. Con el microscopio óptico es difícil o imposible visualizar estos fragmentos. Asimismo, si bien la formación de separaciones en la parte superior de la epidermis podría indicar la presencia de un subtipo de EBS suprabasal, conviene realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

Para poder determinar de forma precisa la localización anatómica de las ampollas, será necesario realizar una cartografía antigénica mediante inmunofluorescencia o microscopia electrónica, como se explica en los Capítulos 1.4.1.3 y 1.4.1.2.

Características en la microscopia óptica de las EB hereditarias

EB simple

Este grupo principal de EB se caracteriza por la presencia de despegamientos intraepidérmicos, habitualmente en la capa celular basal de la epidermis (Fig. 1.4.1.1-1). Como se ha señalado anteriormente, la separación del tejido puede producirse en una zona tan profunda de la epidermis que en los exámenes de cortes de tejido incluidos en parafina podría parecer que se trata de una separación «subepidérmica» y, por tanto, confundirse con una EBJ o con una EBD. Sin embargo, en algunos casos, en el examen de cortes finos incluidos en plástico

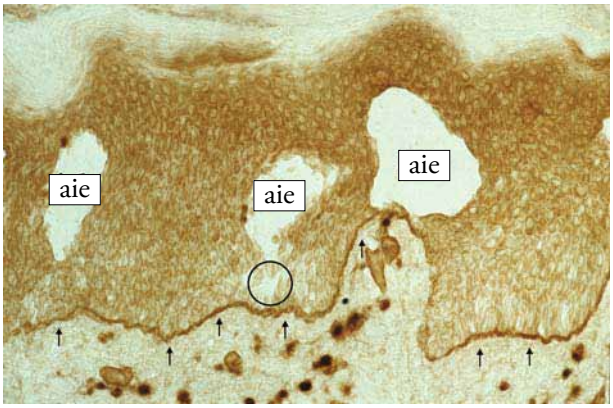


Fig. 1.4.1.1-1. Piel afectada por EB simple, teñida mediante la técnica de la inmunoperoxidasa, para lo cual se utilizó un anticuerpo contra el colágeno de tipo IV. Se observa citólisis focal *(círculo)* y varias ampollas «intraepidérmicas» *(aie)* de diversos tamaños, y tinción de la membrana con colágeno de tipo IV *(flechas)* sólo en la zona del fondo de la ampolla.

se observan fragmentos de queratinocitos basales en la base de la ampolla, donde se observa también la membrana basal, que es PAS positiva. Otro indicio de la localización intraepidérmica de las ampollas es la presencia de citólisis [6] o de vacuolas en los queratinocitos basales en la zona adyacente a la ampolla. En el caso del subtipo EBS de Dowling-Meara, a veces se observan algunos eosinófilos en la dermis papilar, aunque éste no es un signo específico de este subtipo. En la EB simple con distrofia muscular, las ampollas siempre aparecen en la zona situada justo por encima de los hemidesmosomas. En la EBS superficial se ha descrito separación en la zona subcorneal, que puede simular un síndrome de la piel escaldada [2]. Se ha descrito otro subtipo infrecuente en el que las células basales se observan hipertróficas y disqueratósicas y en cuyos citoplasmas se encuentran agrupaciones eosinófilas y alguna mitosis atípica [4].

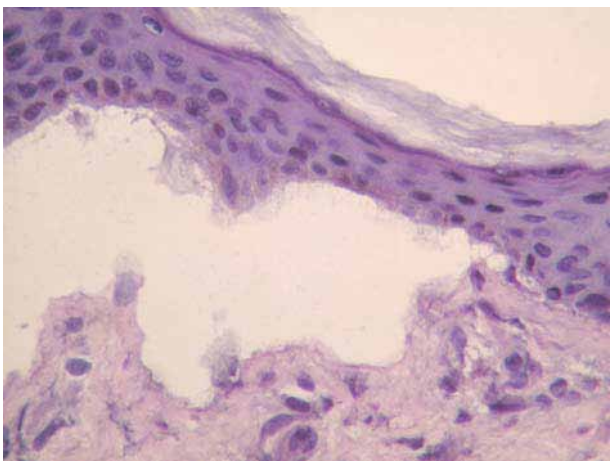


Fig. 1.4.1.1-2. Piel afectada por EB juntural, teñida con PAS. Se observa una ampolla subepidérmica, y en el fondo de la ampolla se observa la membrana basal PAS positiva.

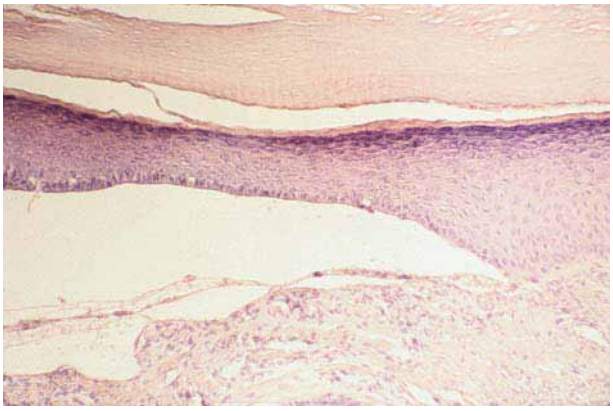


Fig. 1.4.1.1-3. Piel afectada por EB distrófica, teñida mediante la técnica habitual de hematoxilina y eosina. Se observa una ampolla subepidérmica, pero no se observa infiltración inflamatoria en la dermis.

EB juntural [3, 7]

Los subtipos de EB juntural se caracterizan por la formación de ampollas paucicelulares de localización «subepidérmica» y en cuya base se observa la membrana basal PAS positiva (Fig. 1.4.1.1-2). Cuando existe atrofia cutánea, se produce un adelgazamiento de la epidermis y aplanamiento de las crestas interpapilares. En las áreas cicatriciales, se puede observar fibrosis dérmica.

EB distrófica [3, 7]

En la piel de los pacientes con EB distrófica se observan ampollas «subepidérmicas» paucicelulares (Fig. 1.4.1.1-3). En raros casos se ha observado también una escasa cantidad de eosinófilos en la dermis. A menudo se observan, además, cicatrices dérmicas superficiales y quistes miliares. En la parte superior de la ampolla se observa la membrana basal PAS positiva.

Bibliografía

1. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer JA, et al (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 58:931–950
2. Fine JD, Johnson L, Wright T (1989) Epidermolysis bullosa simplex superficialis: a new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. Arch Dermatol 125:633–638

3. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (2003) Hereditäre Epidermolysen. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (eds) Histopathologie der Haut. Springer, Berlin
4. Niemi KM, Kero M, Kanerva L, Mattila R (1983) Epidermolysis bullosa simplex. A new histologic subgroup. Arch Dermatol 119:138–141
5. Pearson RW (1962) Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 39:551–575
6. Tylor G, Venning V, Wojnaroska F, Millard PR (1993) Suction-induced basal cell cytolysis in the Weber-Cockayne variant of epidermolysis bullosa simplex. J Cutan Pathol 20:389–392
7. Weedon D (2002) Skin pathology, 2nd edn. Churchill Livingstone, Oxford

1.4.1.2 Cartografía antigénica

Gabriela Pohla-Gubo, Elke Nischler y Helmut Hintner

La cartografía antigénica (CA) es, en esencia, un método inmunohistoquímico para determinar la expresión de antígenos (principalmente proteínas estructurales) en muestras de tejidos examinadas, por lo general, con microscopia por inmunofluorescencia. En la piel de pacientes con epidermólisis bullosa (EB) hereditaria, se determina la presencia, la ausencia, o la disminución de la expresión de proteínas estructurales de los queratinocitos o de la unión dermoepidérmica, así como su distribución en una ampolla de formación espontánea o en una separación creada intencionalmente [1, 3]. Así puede determinarse el sitio de formación de la ampolla (epidermolítica; en la lámina lúcida, o «juntural»; dermolítica). La CA constituye la principal prueba diagnóstica no molecular de la EB y, como los resultados se obtienen en un plazo de medio día, esta prueba aporta en poco tiempo la información necesaria para determinar cuál de los tipos principales de EB presenta el paciente y el pronóstico de la evolución y el desenlace clínico de la enfermedad [5]. Los resultados de esta prueba sirven, además, para realizar análisis de mutaciones, ya que permiten precisar cuáles de los genes que codifican las proteínas estructurales de los queratinocitos o de la zona de la membrana basal (ZMB) de la unión dermoepidérmica deben estudiarse [7, 9].

Materiales y métodos

Biopsia

Debe obtenerse una muestra de entre 4 y 6 milímetros mediante biopsia en sacabocados (o una porción de una muestra obtenida mediante biopsia por escisión para examen histopatológico, CA y examen con microscopio electrónico) preferiblemente del sitio de la lesión y de la piel circundante, que incluya partes de una ampolla reciente. En pacientes con los tipos más graves de EB, en quienes se forman ampollas muy fácilmente, se puede obtener la muestra en un sitio

no afectado (p. ej.: la cara interna del brazo) pues el traumatismo causado por la biopsia en sacabocados o por escisión suele ser suficiente para provocar una separación «artificial» en ese sitio. Cuando el paciente no presenta ampollas «nuevas», se puede frotar suavemente la piel o colocar la goma de borrar de un lápiz contra la piel y frotarla en sentido circular y posteriormente obtener una muestra por biopsia de ese sitio [10]. Al obtener la biopsia, debe tenerse cuidado de que la muestra de epidermis, que suele ser diminuta y frágil no se quede adherida al instrumental, o se pierda durante el proceso final de inclusión de la muestra. Seguidamente se coloca la muestra en un tubo de transporte que contenga el amortiguador B del medio de Michel [8] (cuya fórmula se muestra en la Tabla 1.4.1.2-1) que conserva la muestra durante al menos 7 días a temperatura ambiente. Una vez colocada en este medio, la muestra puede enviarse al laboratorio correspondiente. Cuando el laboratorio de inmunofluorescencia (IF) se encuentra en el mismo centro donde se realiza la biopsia, puede colocarse la muestra en un tubo de ensayo pequeño (sin líquido) y envolverlo con papel de aluminio e inmediatamente ponerlo en un frigorífico (a –20° o –70°C). Como alternativa, se puede preparar la muestra en Tissue Tek O.C.T. Compound (Miles Inc., EE.UU.), se congela en un criostato y posteriormente se almacena como se ha descrito antes. En el laboratorio, las muestras transportadas en el amortiguador B del medio de Michel deben sumergirse durante varias horas en el amortiguador A (véase la fórmula en la Tabla 1.4.1.2-1). De no hacerlo así, las muestras podrían adquirir un color pardusco durante el proceso de dos pasos de tinción con anticuerpos. Seguidamente, se congelan como se ha descrito antes y pueden guardarse en un frigorífico durante varios años.

Tabla 1.4.1.2-1. Medio de Michel

Amortiguador A	
1,0 M Citrato potásico amortiguador pH 7,0	2,5 ml
0,1 M Sulfato magnésico	5,0 ml
0,1 M N-Etilmaleimida	5,0 ml
Agua destilada	87,5 ml
Amortiguador B (medio de transporte)	
Amortiguador A	100 ml
Sulfato amónico (ajustado a pH 7,0)	55,0 g

Detección de antígenos mediante Inmunofluorescencia (IF) o inmunoperoxidasa (IP)

A) Determinación de la localización de la separación

Se prepara en el laboratorio una cantidad apropiada de preparaciones con cortes de muestras congeladas (de entre 4 y 6 µm de grosor) de piel humana sana (PHS) y de piel de pacientes

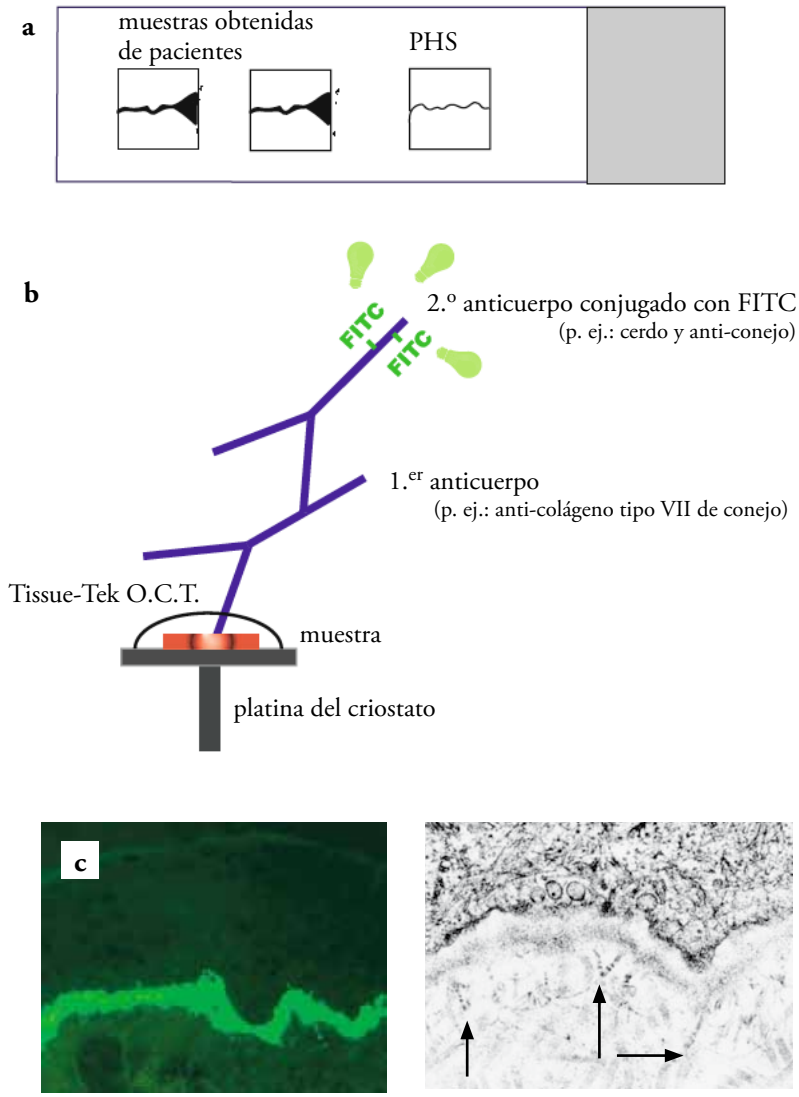


Fig. 1.4.1.2-1. Representación esquemática de los pasos seguidos en la realización de la cartografía antigénica. **a)** Muestras de piel humana sana (PHS) y de piel de pacientes con EB, colocadas en portaobjetos. **b)** Se utiliza microscopia por inmunofluorescencia indirecta para detectar la expresión relativa de un antígeno (p. ej.: el colágeno de tipo VII) en muestras de PHS y de piel de pacientes con EB. **c)** *Izquierda:* micrografía por inmunofluorescencia donde se observa una intensa banda lineal de colágeno tipo VII en la zona de la membrana basal de la unión dermoepidérmica en una muestra de piel humana sana. *Derecha:* micrografía electrónica de la misma muestra, donde se observan las fibrillas de anclaje *(flechas)* en la piel sana.

afectados (lesional y perilesional, y que contengan una ampolla de formación espontánea o una separación creada artificialmente) (Fig. 1.4.1.2-1). Las muestras de PHS se utilizan como controles positivos, pues en ellas se observa la expresión habitual de la proteína estructural o del antígeno correspondientes. La cantidad de muestras dependerá de la cantidad de anticuerpos utilizados para detectar el antígeno correspondiente (como, por ejemplo, el colágeno de tipo IV o de tipo VII; suero de un paciente que padece penfigoide ampollar con autoanticuerpos contra el BAPG1, según se demuestra mediante inmunotransferencia, inmunoprecipitación o ELISA) (véase Tabla 1.4.1.2-2). Se utilizan también muestras como controles negativos (esto es, utilizando suspensión salina tamponada con fosfato (PBS) en lugar del primer anticuerpo).

Tabla 1.4.1.2-2. Lista de anticuerpos de uso habitual en el laboratorio del Departamento de Dermatología de la Universidad Privada de Medicina Paracelso de Salzburgo, Austria

Primer anticuerpo	Segundo anticuerpo	Origen
Panqueratina	anti-ratón	1
Queratina 1	anti-ratón	1
Queratina 5	anti-ratón	1
Queratina 8	anti-ratón	1
Queratina 10	anti-ratón	1
Queratina 14	anti-ratón	1
Plectina (5B3)	anti-ratón	2
BPAG1 (230KD)	anti-conejo	2
Integrina α6	anti-rata	1
Integrina β4	anti-ratón	1
BPAG2 (HD 18)	anti-ratón	2
Laminina-332 (GB3)	anti-ratón	1
Colágeno tipo IV	anti-ratón	1
Colágeno tipo VII (LH7:2)	anti-ratón	1

1 = Comercializados; 2 = obtenidos con fines diagnósticos por determinados laboratorios

Cuando la ampolla es de localización intraepidérmica, lo cual es característico de la EB simple, en el fondo de la ampolla se detectan los tres antígenos [1, 4]. La formación de una separación en la lámina lúcida, lo cual es típico de la EB juntural, se caracteriza por la reactividad del suero BPAG1 en la cubierta de la ampolla y de anticuerpos contra el colágeno de tipo IV o de tipo VII en el fondo de ésta [1]. La presencia de ampollas dermolíticas, que es un signo patognomónico de la EB distrófica, se detecta por la presencia de los tres anticuerpos fijados a la cubierta de la ampolla (Fig. 1.4.1.2-2) [1, 2, 6].

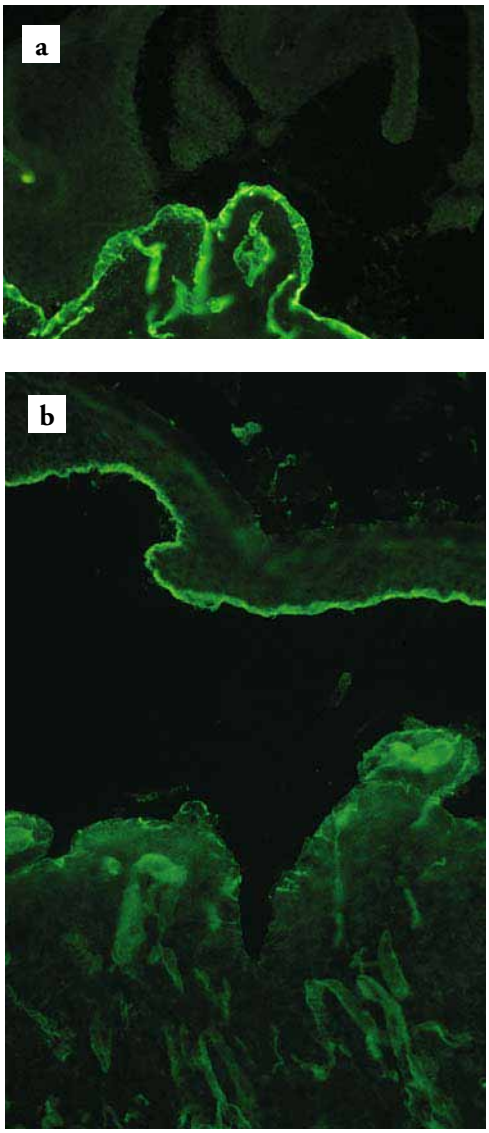


Fig. 1.4.1.2-2. Localización, mediante cartografía antigénica, del lugar de formación de la separación. Sustrato: La obtención por biopsia de muestras de piel aparentemente sana de un paciente con EB juntural de tipo no Hertliz (**a**) y de un paciente con EB distrófica recesiva de Hallopeau-Siemens (**b**) causa separación del tejido en el interior de la lámina lúcida (ampollas junturales) en (**a**) y por debajo de la lámina densa (ampollas dermolíticas) en (**b**). Anticuerpos contra el colágeno tipo IV (presente en la lámina densa) se fijan (**a**) al fondo y (**b**) a la cubierta de la separación traumática causada por la biopsia

B) Exploración de la expresión de varios antígenos o proteínas estructurales en los queratinocitos y la unión dermoepidérmica

El mismo método (IF indirecta) se usa para determinar la intensidad y distribución de la tinción de varias proteínas estructurales de la epidermis y de la zona de la membrana basal, utilizando para ello la mayor parte de los anticuerpos producidos por casas comerciales (Tablas 1.4.1.2-2 y -3). Una vez más, el sustrato en la mayor parte de los casos suele ser una

muestra obtenida por biopsia de una porción de piel aparentemente sana de un paciente con EB y se utiliza PHS como control positivo.

Tabla 1.4.1.2-3. Patrones más frecuentes de expresión de los antígenos en la piel de algunos tipos y subtipos de EB

Antígeno	EBS	EBJ-H	EBJ-nH	EBDD	EBDR-HS	EBDR-nHS
Queratina 14	N[a]	N	N	N	N	N
Plectina	N[b]	N	N	N	N	N
Laminina-332 (laminina-5)	N	ausente o muy escaso	escaso (en la mayoría de los pacientes con EBJ-nH	N	N	N
Colágeno XVII	N	N	ausente o muy escaso (en una pequeña parte de pacientes con EBJ-nH	N	N	N
Integrina α6β4	N[d]	N	N[d]	N	N	N
Colágeno VII[c]	N	N	N	N	ausente	escaso

N = normal

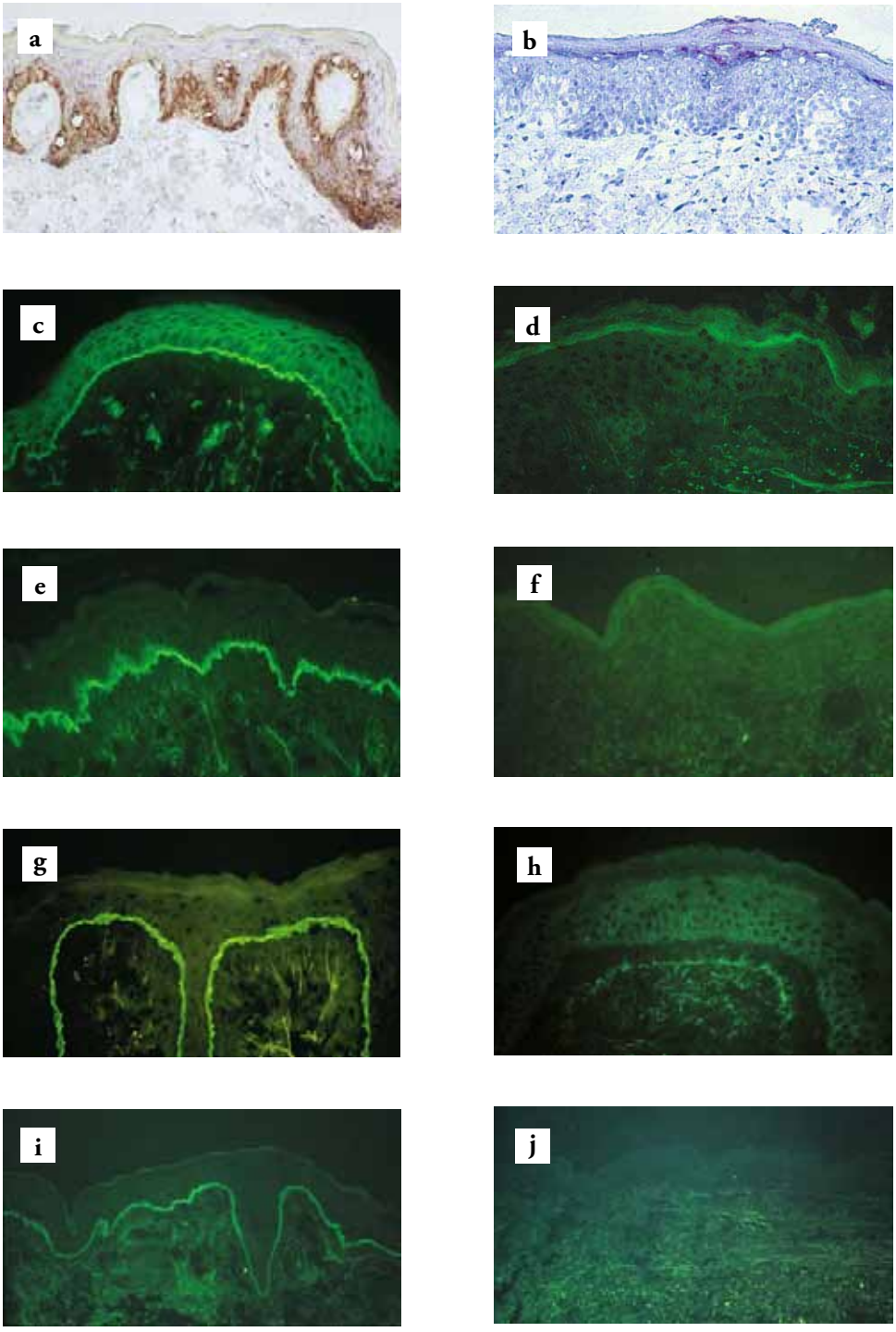
[a]Ausente o muy escaso en pacientes con EBS autosómica recesiva grave

[b]Escaso o ausente en pacientes con EBS con distrofia muscular y con EBS con atresia pilórica, y escaso en pacientes con EBS-Ogna

[c]En los pacientes con el subtipo infrecuente de EB distrófica denominado *dermólisis bullosa del recién nacido* habitualmente se observan gránulos de colágeno VII intracitoplasmáticos en los queratinocitos, y disminución o ausencia de la expresión de este antígeno en la unión dermoepidérmica, sólo durante la etapa de formación de ampollas

[d]Tinción ausente o escasa en los pacientes con EBJ con atresia pilórica y en los pacientes con EBS con atresia pilórica

Fig. 1.4.1.2-3. En la página siguiente, cartografía antigénica realizada utilizando inmunoperoxidasa (**a**, **b**) y microscopia por inmunofluorescencia (**c**-**j**): En las imágenes **a**, **c**, **e**, **g**, **i)** se observa la presencia de varias proteínas estructurales de los queratinocitos y de la zona de la membrana basal dermoepidérmica en una muestra de piel humana sana (PHS) y la ausencia de ellas en la piel de pacientes con algún subtipo de EB (**b**, **d**, **f**, **h**, **j**): Antiqueratina-14: PHS (**a**) y EB simple de Koebner (**b**); Antiplectina: PHS (**c**) y EB simple con distrofia muscular (**d**); Anti-laminina-332: PHS (**e**) y EBJ de tipo Herlitz (**f**); Anticolágeno tipo XVII: PHS (**g**) y EBJ de tipo no Herlitz (**h**); Anticolágeno tipo VII: PHS (**i**) y EBDR de Hallopeau-Siemens (**j**)


a
b
c
d
e
f
g
h
i
j

Durante los primeros 30 minutos de incubación, las muestras se cubren con diversos anticuerpos, en diluciones óptimas (Tabla 1.4.1.2-2). Después de lavar las muestras con suspensión salina tamponada con fosfato (PBS, 2 × 15 min), en los siguientes 30 minutos de incubación se utilizan anticuerpos específicos de diversas especies, principalmente anticuerpos anti-IgG, obtenidos de diversos tipos de animales (p. ej.: cerdos, ratas, conejos), dependiendo de cuál fuera la especie del anticuerpo utilizado en el primer paso de la prueba. Estos segundos anticuerpos se conjugan con un medio de tinción fluorescente, por lo general isotiocianato de fluoresceína (FITC). Sustituyendo el primer anticuerpo por PBS se consigue un control negativo adecuado. Después de lavar otra vez las muestras (PBS, 2 × 15 min), se cubren éstas con glicerol y con un cubreobjetos y se observan con un microscopio de inmunofluorescencia a 450-490 nm.

En la tabla 1.4.1.2-3 se presenta un resumen de los resultados de la cartografía antigénica de cada uno de los principales tipos y subtipos de EB, y en la Fig. 1.4.1.2-3 se presentan las imágenes correspondientes a estos resultados.

Bibliografía

1. Bruckner-Tuderman L, Niemi KM, Kero M, Schnyder UW, Reunala T (1990) Type-VII collagen is expressed but anchoring fibrils are defective in dystrophic epidermolysis bullosa inversa. Br J Dermatol 122:383–390
2. Bruckner-Tuderman L (1999) Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. J Dermatol Sci 20:122–133
3. Eady RAJ (1983) Diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 108:621–627
4. Eady RAJ (1998) Epidermolysis bullosa. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds) Textbook of Dermatology, 6th edn. Blackwell, Oxford
5. Hintner H, Stingl G, Schuler G, et al (1981) Immunofluorescence mapping of antigenic determinants within the dermal-epidermal junction in mechanobullous diseases. J Invest Dermatol 76:113–118
6. Marinkovich MP (1999) Update on inherited bullous dermatoses. Dermatol Clin 41:950–956
7. McGrath JA, Darling T, Gatalica B, et al (1996)Ahomozygous deletion mutation in the gene encoding the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (BPAG2) in a family with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 106:771–774
8. Michel B, Milner Y, David K (1973) Preservation of tissue fixed immunoglobulins in skin biopsies of patients with lupus erythematosus and bullous diseases. Preliminary report. J Invest Dermatol 59:449–452
9. Shimizu H, McGrath JA, Christiano AM,Nishikawa T, Uitto J (1996) Molecular basis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa: genotype/phenotype correlation in a case of moderate clinical severity. J Invest Dermatol 106:119–124
10. Uitto J (2005) Epidermolysis bullosa. In: Spitz JL (ed) Genodermatoses – A clinical guide to genetic skin disorders, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

1.4.1.3 Microscopia electrónica en el diagnóstico de la epidermólisis bullosa

Robin A. J. Eady

La microscopia electrónica o, más específicamente, la microscopia electrónica de transmisión (MET), ha desempeñado un papel extraordinario en la consolidación de la clasificación moderna de la epidermólisis bullosa (EB). A principios de la década de 1960, Pearson [31] fue el primero en demostrar que dos de los tipos de EB ya reconocidos (la EB simple y la EB distrófica) se caracterizaban por la formación de ampollas en sitios claramente observables y reproducibles mediante MET. Otros autores [1, 5, 37] confirmaron que la localización de la separación en la piel en varios subtipos de EB distrófica se encontraba sistemáticamente por debajo de la lámina densa de la unión dermoepidérmica (UDE), y describieron la existencia de un posible defecto primario en la formación de las fibrillas de anclaje. También se comprobó que en el tercer tipo principal de EB identificado, la EB juntural (conocida entonces como *EB letal*), la separación del tejido se producía en otro plano ultraestructural específico, la lámina lúcida [4, 17, 32, 38]. Además, otro componente del «complejo de anclaje», conocido como hemidesmosomas, presentaba también características ultraestructurales anómalas. Estos importantes signos ultraestructurales se han explicado con más detalle en varios estudios publicados [3, 10, 36].

En este capítulo se pretende ofrecer un resumen de las características más sobresalientes de los principales tipos de EB en la exploración por MET, así como una breve descripción de las características ultraestructurales de algunas de las afecciones recientemente añadidas a la clasificación de la EB [11]. Por último, presentamos de forma concisa las ventajas y los inconvenientes del uso de la MET para el diagnóstico de la EB en la actualidad.

Preparación de las muestras cutáneas

Es de vital importancia seguir cada uno de los pasos correctamente, en una secuencia que consiste en la obtención de la muestra de biopsia, su preparación y su análisis.

Lugar de la biopsia: para lograr un examen óptimo con MET, se recomienda obtener muestras de piel de zonas sin separación (en las que no se han formado ampollas) y de zonas de piel con ampollas. Conviene tener presente que en el análisis microscópico de las ampollas visibles se suelen observar necrosis tisular e indicios de reparación de la herida, lo cual podría causar confusión y proporcionar información equívoca. Se recomienda, siempre que sea posible, provocar deliberadamente la separación del tejido frotando ligeramente en un punto en el que la piel no esté afectada. Sin embargo, en ocasiones esta maniobra es extremadamente difícil de realizar con éxito en algunos pacientes, en particular en los que presentan subtipos leves de EB distrófica localizada. Para la valoración crítica de varios componentes subcelulares, como las fibrillas de anclaje y los hemidesmosomas (véanse las descripciones más adelante) es esencial disponer de muestras que contengan porciones de piel no separada.

Procedimiento de realización de la biopsia: debido a que en todos los tipos de EB la afección se limita a la epidermis o a la unión dermoepidérmica, para establecer el diagnóstico se necesitan sólo muestras de las capas superficiales de la piel. Yo prefiero obtener dos o tres cortes de tejido mediante una técnica de biopsia por afeitado, que consiste en introducir una aguja en la piel (anestesiada) y crear una pequeña vesícula, para seguidamente realizar cortes de la muestra con un bisturí de hoja pequeña.

Obtención y procesamiento de la muestra: una vez obtenida la muestra, ésta debe sumergirse de inmediato en el medio de fijación apropiado para la MET. Debe tenerse cuidado de que la muestra no se deshidrate, pues esto podría causar gran degradación de las membranas y otros componentes celulares, haciendo que la calidad de la muestra no fuera la óptima o que resultase inservible para una exploración correcta. Posteriormente, se divide cada una de las muestras en pequeñas submuestras, con el objetivo de conseguir la penetración adecuada del medio de fijación y, posteriormente del medio de inclusión, para lo cual suele utilizarse un tipo de plástico. Sin embargo, estas submuestras deberán ser lo suficientemente grandes como para poder obtener de ellas cortes semifinos (~1 μm de espesor) destinados a la exploración con microscopio óptico (véase más adelante), lo cual es un paso esencial previo a la obtención de nuevos cortes para la exploración por MET.

Al mismo tiempo, probablemente sea conveniente obtener otra muestra para el análisis por inmunofluorescencia (IF), para lo cual debe utilizarse un medio de fijación o de transporte diferente. Si se prefiere subdividir una misma muestra para utilizar una parte de ella

en la exploración por MET y otra en el análisis por IF, conviene evitar que la epidermis se desprenda de la dermis. Esto puede suceder incluso cuando se manipula cuidadosamente la muestra durante el corte con un bisturí o una cuchilla de afeitar. El procesamiento de la muestra para la exploración por MET suele requerir varios días, aunque existen métodos rápidos para la realización de diagnósticos urgentes, en particular para el procesamiento de muestras de piel fetal, para el diagnóstico prenatal [9].

Microscopia óptica

Antes de proceder a cortar los bloques de resina para la ultramicrotomía (el método utilizado para obtener cortes ultrafinos para la exploración por MET) deben obtenerse cortes semifinos (0,5-1,0 µm de espesor) para la exploración por microscopia óptica. Estos cortes, cuando se tiñen de forma apropiada, aportan información valiosa sobre la conservación y distribución del tejido. Asimismo, en ocasiones permiten obtener indicios del lugar de formación de las ampollas, y de otros procesos, como la presencia de agregados intracelulares de filamentos en el subtipo EB simple de Dowling-Meara (Fig. 1.4.1.3-1).

Microscopia electrónica

Para poder entender la importancia de cada uno de los lugares ultraestructurales de localización de la separación del tejido en el diagnóstico de la EB, es importante conocer con detalle las características ultraestructurales de la unión dermoepidérmica, en particular de la zona donde se encuentran los complejos de anclaje (Fig. 1.4.1.3-2). Independientemente

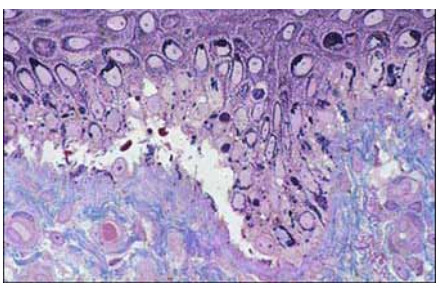


Fig. 1.4.1.3-1. Corte semifino de una muestra de piel obtenida por biopsia en un paciente con el subtipo EB simple de Dowling-Meara. Obsérvese que se ha producido una separación intraepidérmica en una zona muy profunda, por debajo de los núcleos de las células basales. Las numerosas inclusiones citoplasmáticas de color azul oscuro observadas en las células basales y en las suprabasales inferiores corresponden a los cúmulos de filamentos de queratina, los cuales se distinguen mejor en la exploración por MET realizada con mayores aumentos (véanse Figs. 1.4.1.3-3 y -4). Tinción con cloruro de metiltioninio y Azur II

de la calidad de la conservación del tejido o de otros de los pasos necesarios para garantizar un análisis adecuado mediante MET, un inconveniente importante de la MET es que sólo puede ofrecer imágenes bidimensionales de cortes extremadamente finos de tejido fijado, lo cual podría, en el mejor de los casos, ser una representación imprecisa del estado real de la piel viva. Sin embargo, como en el diagnóstico histopatológico, un especialista en microscopia experimentado debería poder distinguir lo «normal» de lo «anormal» y buscar otros indicios que le permitan llegar a conclusiones útiles para la realización de un diagnóstico preciso.

EB simple: en el subtipo más frecuente de esta enfermedad, la EB simple de Weber-Cockayne, las ampollas se forman en los queratinocitos basales, por debajo de los núcleos de las células [14, 16], aunque en algunos casos en los cortes se observa que la afección abarca una zona más extensa que se extiende hacia la epidermis. La presencia de cúmulos o agregados de filamentos de queratina es un signo patognomónico del subtipo EB simple de Dowling-Meara [2, 24, 29] (Figs. 1.4.1.3-3 y -4; véase también la Fig. 1.4.1.3-2). La inmunoMET ha demostrado claramente que la presencia de cúmulos anómalos, se marca preferentemente para las queratinas K5 y K14 [22]. En el tipo de EB simple con distrofia muscular, causada por déficit de plectina, las primeras alteraciones se producen en una zona

Fig. 1.4.1.3-2. Fotografía obtenida con gran aumento, en la que se observa un complejo de anclaje, formado por una placa de hemidesmosoma (con sus componentes interno y externo), la lámina densa infrabasal, los filamentos de anclaje y las fibrillas de anclaje. El componente interno de la placa del hemidesmosoma se encuentra unida a los tonofilamentos (filamentos de queratina), y los filamentos de anclaje atraviesan la lámina lúcida (LL) situada entre la membrana plasmática de la célula basal y la lámina densa (LD).

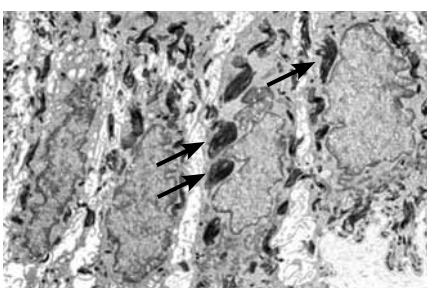


Fig. 1.4.1.3-3. EB simple de Dowling-Meara. Muestra de piel donde no se han formado ampollas. En la zona perinuclear del citoplasma de las células epidérmicas basales adyacentes se observan numerosos cúmulos densos de filamentos de queratina *(flechas)*.

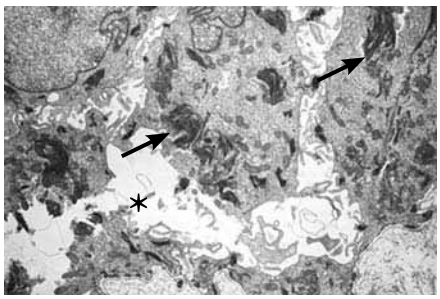


Fig. 1.4.1.3-4. EB simple de Dowling-Meara. Ampolla en un estadio inicial de formación. El plano de la rotura *(asterisco)* se encuentra en la zona subnuclear del citoplasma de las células basales, que contienen cúmulos de filamentos de queratina *(flechas)*.

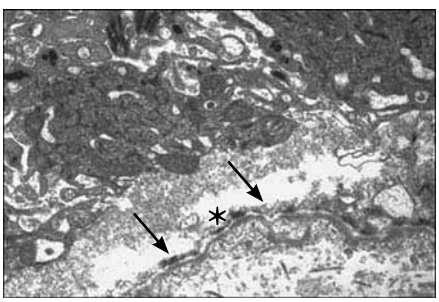


Fig. 1.4.1.3-5. EB simple con atrofia muscular. La separación se ha producido en una zona muy profunda de la capa de células basales, justo por encima de las placas de hemidesmosomas, que en ocasiones se observan como estructuras diminutas *(flechas)*.

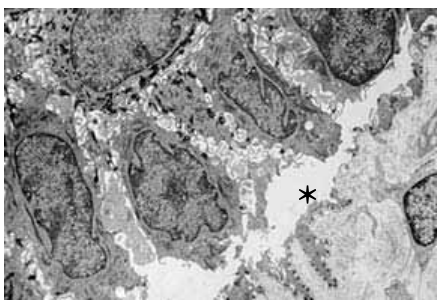


Fig. 1.4.1.3-6. EB simple autosómica recesiva. Aquí, la separación *(asterisco)* también se ha producido en una zona muy profunda, en la capa basal, pero a diferencia de las células mostradas en las Figs. 1.4.1.3-3 y -4, no se observan filamentos de queratina en las células basales, ni en forma de cúmulos ni en ninguna otra forma.

muy profunda en las células basales, por encima de la membrana plasmática basal y de las placas de hemidesmosomas asociadas [13, 15, 28, 35] (Fig. 1.4.1.3-5). La EB simple superficial se caracteriza por la formación de separaciones en la zona superior de la epidermis, en la unión entre los estratos granuloso y córneo [12]. En el subtipo infrecuente de EB simple autosómica recesiva generalizada, habitualmente causado por mutaciones de parada homocigóticas en la queratina-14, los filamentos de queratina de las células basales son extremadamente escasos o indetectables [7, 33] (Fig. 1.4.1.3-6). La EB simple asociada a pigmentación moteada se caracteriza por la presencia de cúmulos anómalos de melanosomas [6, 8] y anomalías en la red de filamentos de queratina [39].

EB juntural: en todos los pacientes con EB juntural (EBJ), independientemente de los genes afectados o de las características específicas de las mutaciones de fondo, los des-

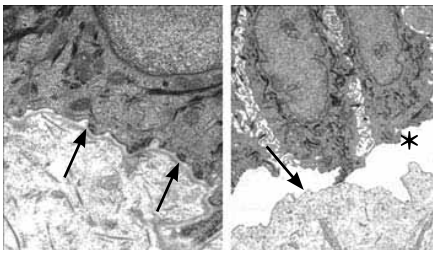


Fig. 1.4.1.3-7. EB juntural de Herlitz. Izquierda: muestra de piel donde no se han formado ampollas. Se observan pequeñas placas de hemidesmosomas *(flechas)*. Derecha: ampolla. El despegamiento *(asterisco)* ha causado una gran expansión de la lámina lúcida, por debajo de las células basales y de la lámina densa *(flecha)*.

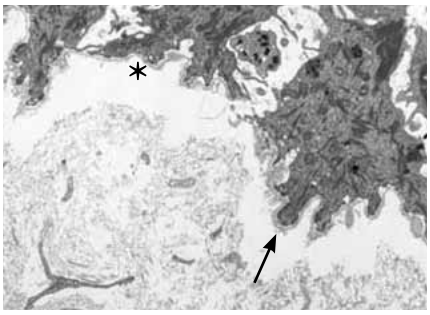


Fig. 1.4.1.3-8. EB distrófica recesiva. El sitio de formación de ampollas *(asterisco)* se encuentra sólo a menos de un micrómetro de profundidad en comparación con la EB juntural, esto es, justo por debajo de la lámina densa, donde habitualmente se observan fibrillas de anclaje (véase Fig. 1.4.1.3-2). La *flecha* señala la lámina densa, situada en la parte superior de la zona de separación.

pegamientos se producen en la zona de la lámina lúcida (Fig. 1.4.3-7), entre la membrana plasmática de las células basales y la lámina densa situada por debajo de ésta (véase Fig. 1.4.1.3-2). Existen varios subtipos de EBJ, a saber: la EBJ de Herlitz, la EBJ no Herlitz y la EBJ con atresia pilórica. En el primer y tercer subtipos, las placas de hemidesmosomas suelen ser muy pequeñas [4, 10, 17, 32, 36, 38, 40], y suele estar debilitada la unión entre éstas y los filamentos de queratina intermedios [26] (Fig. 1.4.1.3-7). En el caso de la EBJ no Herlitz, el tamaño de los hemidesmosomas y la cantidad de éstos son variables, y su aspecto puede ser normal [17, 19, 38]. Conviene recordar que los pacientes con EBJ no Herlitz causada por mutaciones en el colágeno de tipo XVII, pueden presentar ampollas originadas en la zona inferior de la epidermis [21, 30], similar a lo que ocurre en los pacientes con EB

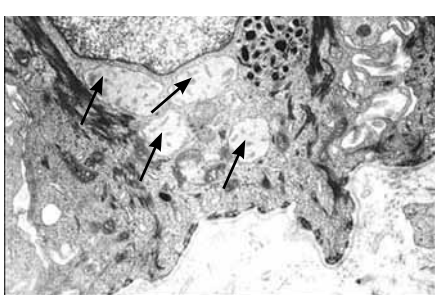


Fig. 1.4.1.3-9. Dermólisis bullosa transitoria de la infancia: en la zona perinuclear del citoplasma de una célula basal se observan inclusiones características *(flechas)*. En estudios por microscopia inmunoelectrónica se ha comprobado que estas inclusiones corresponden al colágeno de tipo VII.

simple. Este mismo lugar de localización del despegamiento suele observarse en los pacientes con EBJ con atresia pilórica, causada por mutaciones en la integrina α6β4 (Eady RAJ, observación personal, 2008).

EB distrófica: en este tipo principal de EB, la separación se produce siempre inmediatamente por debajo de la lámina densa (Fig. 1.4.1.3-8). La diferencia entre el lugar de formación de las ampollas en la EB distrófica (EBD) y en la EBJ es de menos de 1 micrómetro (véase Fig. 1.4.1.3-2), lo que queda muy alejado del poder de resolución de un microscopio óptico. En el caso del subtipo EBD autosómica recesiva generalizada grave, a menudo denominada con el epónimo de «Hallopeau-Siemens», las fibrillas de anclaje no afectadas no suelen detectarse [5, 37]. Sin embargo, las fibrillas de anclaje están presentes en una pequeña cantidad de pacientes con los subtipos dominante y recesivo más leves de EBD [37]. En el tipo de EBD conocida como «dermatosis bullosa transitoria de la infancia», se observan inclusiones de apariencia característica en las células epidérmicas basales [14, 18] (Fig. 1.4.1.3-9), las cuales se han detectado mediante análisis inmunocitoquímicos utilizados para teñir el colágeno tipo VII, que es el principal constituyente de las fibrillas de anclaje.

Características de enfermedades recientemente clasificadas como tipos de EB

En una versión reciente de la clasificación de la EB [11] se ha incluido a un grupo de enfermedades hereditarias de características similares a las de los tipos previamente reconocidos de EB, entre ellas la aparición de ampollas o erosiones después de un traumatismo mecánico leve. De ese grupo, la enfermedad más conocida es el síndrome de Kindler, en el cual el sitio de localización de la separación no siempre es el mismo en todos los casos, según se observa en la exploración mediante MET. La separación puede encontrarse en la zona basal de la epidermis, en la lámina lúcida o en la zona situada por debajo de la lámina densa [20, 34]. En ocasiones, en una misma muestra se observa despegamiento en estas tres zonas. Otras características importantes son la reduplicación de la lámina densa (Fig. 1.4.1.3-10) y la presencia de depósitos coloidales en la dermis.

En esta nueva clasificación de la EB, la EB simple se ha subdividido en dos categorías: basal y suprabasal. Ya hemos explicado las principales alteraciones observadas en los subtipos basales (EB simple). Además de la EB superficial (véase anteriormente), en la categoría suprabasal se encuentran dos enfermedades autosómicas recesivas causadas por mutaciones en moléculas asociadas a los desmosomas. La primera de ellas se produce por mutaciones en la placofilina-1, que es un componente de la placa de desmosomas. El déficit de placofilina-1 resultante, causa la enfermedad conocida como «fragilidad de la piel con displasia ectodérmica» [25, 27]. Los principales signos de anomalía observados en la exploración por MET se encuentran principalmente en el estrato medio o de células espinosas de la dermis,

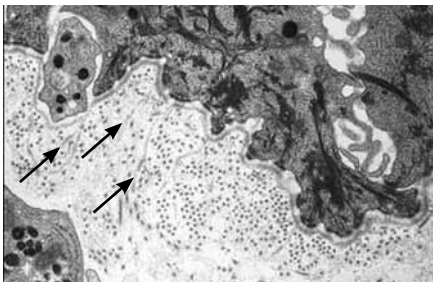


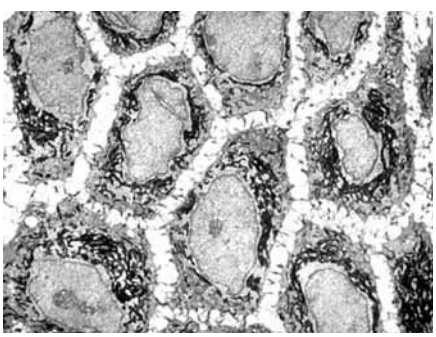
Fig. 1.4.1.3-10. Síndrome de Kindler. Muestra de piel sana donde se observan numerosas capas de lámina densa *(flechas)*.

y consisten en un marcado ensanchamiento de los espacios intercelulares, retracción de los filamentos de queratina, que se sitúan alrededor del núcleo, y la presencia de diminutos desmosomas (Fig. 1.4.1.3-11). Con mayores aumentos, los desmosomas anómalos se observan unidos a proyecciones digitiformes en la zona periférica de las células. Una segunda afección de los desmosomas causada por ausencia del dominio terminal de otro componente de la placa, la desmoplaquina, presenta alteraciones ultraestructurales bastante similares a las observadas en el déficit de placofilina. Esta afección, que es clínicamente más grave, se ha denominado «EB simple mortal por acantólisis» [23].

Ventajas e inconvenientes de la microscopia electrónica para el diagnóstico de la EB

Durante muchos años, la MET ha sido la prueba de elección para el diagnóstico de la EB, y ha jugado un papel importante en la elaboración de la clasificación moderna de esta enfermedad [11] y en el descubrimiento de nuevas enfermedades, como el déficit de placofilina-1, recientemente reconocida como un subtipo de EB. Esta prueba continúa

Fig. 1.4.1.3-11. Déficit de placofilina. Los queratinocitos del estrato espinoso se encuentran muy separados entre sí y los filamentos de queratina han formado cúmulos en la zona perinuclear.



ocupando un lugar de privilegio para determinar la localización exacta de la separación del tejido y, además, es la que mejor permite realizar una exploración exhaustiva de las células y sus organelos (p. ej.: mitocondrias, retículo endoplasmático, gránulos laminares) y otros componentes subcelulares (p. ej.: tonofilamentos, hemidesmosomas, fibrillas de anclaje y membrana plasmática). Sin embargo, la disponibilidad de anticuerpos monoclonales y policlonales bien caracterizados, que permiten reconocer los componentes principales de la unión dermoepidérmica y otras moléculas intraepidérmicas que intervienen en la patogenia y el diagnóstico de la EB, ha traído como resultado que la inmunofluorescencia indirecta haya reemplazado, en gran medida, a la MET como medio principal de diagnóstico de la EB (Cap. 1.4.1.2).

No obstante, ha quedado establecido [11] que la MET diagnóstica debe estar disponible al menos en algunos centros de referencia, pues podría ser necesaria para poder realizar el diagnóstico en casos más complejos. Una última advertencia: más importante que el aparato utilizado para esta prueba es la habilidad y, en particular, la experiencia del especialista en microscopia electrónica que analiza las muestras y elabora el informe.

Conclusiones

La MET ha desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico de la EB, y continuará haciéndolo a pesar de que otros métodos de diagnóstico han ido ocupando un lugar cada vez más prominente en el laboratorio.

Bibliografía

1. Anton-Lamprecht I, Hashimoto I (1976) Epidermolysis bullosa dystrophica-recessive: a possible role of anchoring fibrils in the pathogenesis. J Invest Dermatol 32:69–76
2. Anton-Lamprecht I, Schnyder UW (1982) Epidermolysis bullosa herpetiformis Dowling-Meara: a report of a case and pathomorphogenesis. Dermatologica 164:221–235
3. Anton-Lamprecht I (1994) Ultrastructural identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis. J Invest Dermatol 103:6S–12S
4. Arwill T, Bergenholtz A, Thilander H(1968) Epidermolysis bullosa hereditaria. 5. The ultrastructure of oral mucosa and skin in four cases of the letalis form. Acta Pathol Microbiol Scand 74:311–324
5. Briggaman RA, Wheeler CE (1975) Epidermolysis bullosa dystrophica-recessive: a possible role of anchoring fibrils in the pathogenesis. J Invest Dermatol 65:203–211
6. Bruckner-Tuderman L, Vogel A, Ruegger S, Odermatt B, Tonz O, SchnyderUW(1989) Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. J Am Acad Dermatol 21:425–432
7. Chan Y-M, Anton-Lamprecht I, Yu Q-C, et al (1994) A human keratin 14 «knockout»: the absence of K14 leads to severe epidermolysis bullosa simplex and a function for an intermediate filament protein. Genes and Development 8:2574–2587

8. Coleman R, Harper J, Lake B (1993) Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Br J Dermatol 128:679–685
9. Eady RA, Gunner DB, Tidman MJ, Nicolaides KH, Rodeck CH (1984) Rapid processing of fetal skin for prenatal diagnosis by light and electron microscopy. J Clin Pathol 37:633–638
10. Eady RAJ, McGrath JA, McMillan JR (1994) Ultrastructural clues to genetic disorders of skin: the dermal-epidermal junction. J Invest Dermatol 103 [Suppl]:13S–18S
11. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer JA, et al (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 58:931–950
12. Fine JD, Johnson L, Wright T (1989) Epidermolysis bullosa simplex superficialis: a new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. Arch Dermatol 125:633–638
13. Fine JD, Stenn J, Johnson L, Wright T, Bock H-GO, Horiguchi Y (1989) Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex: generalized phenotypic features suggestive of junctional or dystrophic epidermolysis bullosa, and association with neuromuscular diseases. Arch Dermatol 125:931–938
14. Fine JD, Horiguchi Y, Stein DH, Esterly NB, Leigh IM (1990) Intraepidermal type VII collagen. Evidence for abnormal intracytoplasmic processing of a major basement protein in rare patients with dominant and possibly localized recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 22:188–195
15. Gache Y, Chavanas S, Lacour JP, et al (1996) Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. J Clin Invest 97:2289–2298
16. Haneke E, Anton-Lamprecht I (1982) Ultrastructure of blister formation in epidermolysis bullosa hereditaria: V. Epidermolysis bullosa simplex localisata type Weber- Cockayne. J Invest Dermatol 78:219–223
17. Hashimoto I, Gedde-Dahl T Jr, Schnyder UW, Anton-Lamprecht I (1976) Ultrastructural studies in epidermolysis bullosa hereditaria: IV. Recessive dystrophic types with junctional blistering (infantile or Herlitz-Pearson type and adult type). Arch Dermatol Res 257:17–32
18. Hashimoto K, Matsumoto M, Iacobelli D (1985) Transient bullous dermolysis of the newborn. Arch Dermatol 121:1429–1438
19. Hintner H, Wolff K (1982) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 118:375–384
20. Hovnanian A, Blanchet-Bardon C, de Prost Y (1989) Poikiloderma of Theresa Kindler: report of a case with ultrastructural study, and review of the literature. Pediatr Dermatol 6:82–90
21. Huber M, Floeth M, Borradori L, et al (2002) Deletion of the cytoplasmic domain of BP180/collagen XVII causes a phenotype with predominant features of epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 118:185–192
22. Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Chapman SJ, Leigh IM, Lane EB, Eady RAJ (1991) Epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara type) is a genetic disease characterized by an abnormal keratin-filament network involving keratins K5 and K14. J Invest Dermatol 97:959–968
23. Jonkman MF, Pasmooij AM, Pasmans SG, et al (2005) Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. Am J Hum Genet 77:653–660
24. McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, Tidman MJ, Heagerty AHM, Schofield OMV, Eady RAJ (1992) Epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara). A clinicopathological review. Br J Dermatol 126:421–430

25. McGrath JA, McMillan JR, Shemano CS, et al (1997) Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. Nat Genet 17:240–244
26. McMillan JR, McGrath JA, Tidman MJ, Eady RAJ (1998) Hemidesmosomes show abnormal association with the keratin filament network in junctional forms of epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 110:132–137
27. McMillan JR, Haftek M, Akiyama M, et al (2003) Alterations in desmosome size and number coincide with the loss of keratinocyte cohesion in skin with homozygous and heterozygous defects in the desmosomal protein plakophilin-1. J Invest Dermatol 121:96–103
28. Niemi K-M, Sommer H, Kero M, Kanerva L, Haltia M (1988) Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy with recessive inheritance. Arch Dermatol 124:551–554
29. Niemi KM,Kero M, Kanerva L, MattilaR(1983) Epidermolysis bullosa simplex.Anew histologic subgroup. Arch Dermatol 119:138–141
30. Pasmooij AM, van der Steege G, Pas HH, et al (2004) Features of epidermolysis bullosa simplex due to mutations in the ectodomain of type XVII collagen. Br J Dermatol 151:669–674
31. Pearson RW (1962) Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 39:551–575
32. Pearson RW, Potter B, Strauss F (1974) Epidermolysis bullosa hereditaria letalis: clinical and histological manifestations and course of the disease. Arch Dermatol 109:349–355
33. Rugg EL, McLean WHI, Lane EB, et al (1994) A functional «knockout» of human keratin 14. Genes and Development 8:2563–2573
34. Shimizu H, Sato M, Ban M, et al (1997) Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrom distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 133:1111–1117
35. Smith FJ, Eady RAJ, Leigh IM, et al (1996) Plectin deficiency results in muscular dystrophy with epidermolysis bullosa. Nature Genet 13:450–457
36. Smith LT (1993) Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 129:1578–1584
37. Tidman MJ, Eady RAJ (1985) Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis by a quantitative ultrastructural technique. J Invest Dermatol 84:374–377
38. Tidman MJ, Eady RAJ (1986) Hemidesmosome heterogeneity in junctional epidermolysis bullosa revealed by morphometric analysis. J Invest Dermatol 86:51–56
39. Uttam J, Hutton E, Coulombe P, et al (1996) The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Proc Natl Acad Sci USA 93:9079–9084
40. Varari MD, Phillips RJ, Lake BD, Harper JI (1995) Junctional epidermolysis bullosa and pyloric atresia: a distinct entity. Br J Dermatol 133:732–736

1.4.2.1 Análisis de mutaciones

Alfred Klausegger y Johann Bauer

Definición de análisis de mutaciones

Los análisis de mutaciones consisten en investigar un gen en familias con antecedentes de mutaciones identificadas asociadas a enfermedades hereditarias frecuentes o raras (p. ej.: la epidermólisis bullosa), o un gen específico en un paciente con mutaciones no identificadas asociadas a un fenotipo determinado.

¿En quiénes pueden ser útiles los análisis de mutaciones?

- Pacientes con diagnóstico de epidermólisis bullosa que desean investigar la causa de base del fenotipo de su enfermedad.
- Pacientes con una mutación identificada en un laboratorio de investigación y que desean una confirmación clínica con fines diagnósticos o terapéuticos.
- Familias en las que se identificó una mutación en uno de sus miembros afectados en un laboratorio de investigación, que desean realizar pruebas de diagnóstico prenatal o de búsqueda de portadores.
- Para ampliar la base de datos de mutaciones de un gen específico, lo que contribuye considerablemente a esclarecer la relación genotipo-fenotipo y a precisar los marcadores pronósticos del avance de la enfermedad.
- Para conocer el tipo específico de mutación ocurrida y su localización, lo cual es indispensable para la genoterapia. Son necesarios modelos predefinidos de cultivos celulares para la investigación básica.

Introducción

El descubrimiento de los principales genes responsables de los diversos tipos de epidermólisis bullosa ha posibilitado el uso de pruebas moleculares. Si bien el diagnóstico de

la epidermólisis bullosa es esencialmente clínico, a veces son necesarias las pruebas moleculares de detección de genes de la EB para el diagnóstico, el tratamiento o para consejo genético. El diagnóstico de esta enfermedad sólo por el cuadro clínico suele ser difícil en pacientes en quienes no se cumplen todos los criterios diagnósticos. Por otra parte, las pruebas moleculares permiten a los genetistas realizar diagnósticos genéticos prenatales y preimplantacionales, para lo cual un número cada vez mayor de parejas acude a sus consultas.

Sin embargo, los análisis moleculares son laboriosos y caros y, por consiguiente, no se realizan de forma habitual. La eficacia de los análisis de detección de mutaciones en los genes asociados a la EB depende de varios factores, entre ellos el tipo de mutación, la técnica utilizada y, sobre todo, la pertinencia del diagnóstico clínico. Gracias a la búsqueda sistemática de mutaciones mediante estos análisis, las tasas de detección actualmente se acercan al 90%, aunque esto depende de que la selección clínica se realice de forma adecuada.

Método para la realización de los análisis de mutaciones

El primer paso para el diagnóstico de la EB es realizar una biopsia cutánea en sacabocados (4 mm) y obtener muestras de sangre y de células de la mucosa yugal del paciente y de sus familiares. La muestra de piel tomada se prepara en cortes congelados para la cartografía antigénica, una técnica en la que se emplea un conjunto de anticuerpos específicos contra la mayoría de las estructuras proteicas de la piel. Una vez establecida la localización de la zona de despegamiento, la expresión proteica o ambas, se determina en cuál de los genes específicos se realizarán los análisis de mutaciones (Fig. 1.4.2.1-1).

El ADN genómico suele extraerse de las muestras de sangre del paciente y de sus padres, utilizando para ello un equipo ya comercializado. Nosotros utilizamos el Puregene^{TM} DNA Isolation Blood Kit (Gentra, Minneappolis, EE.UU.). El ADN genómico puede obtenerse también de las células de la mucosa yugal, en especial en los recién nacidos o cuando el paciente no desea aportar suficiente sangre. En el diagnóstico prenatal, el ADN se obtiene de muestras de vellosidades coriónicas (MVC).

Seguidamente, se amplifican los exones de las regiones genómicas de interés, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Siempre que sea posible, se utilizan cebadores para amplificar dos o tres exones contiguos con las secuencias de intrones que los flanquean, a fin de reducir la cantidad total de fragmentos. Además de los criterios convencionales y de las características del cebador utilizado, deben tenerse en cuenta la longitud máxima de la secuencia para una lectura fiable, la distancia máxima entre el sitio de fijación del cebador y el inicio de la lectura fiable, la longitud de los fragmentos amplificados mediante RCP y el

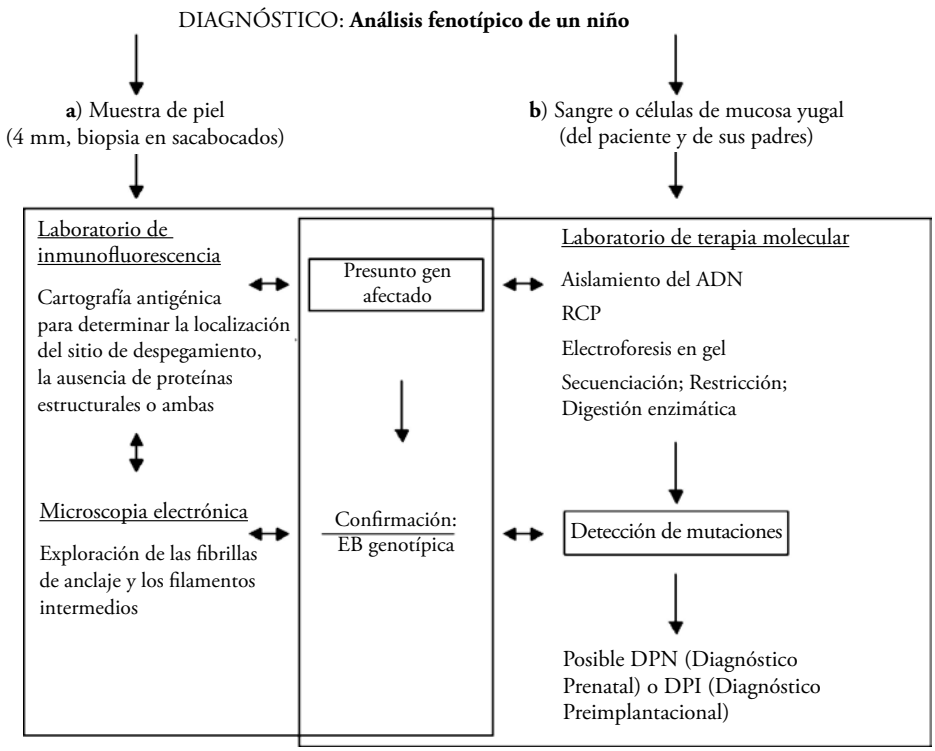


Fig. 1.4.2.1-1. Pasos del proceso de diagnóstico molecular de la EB. Una vez localizado el sitio de despegamiento e identificado el presunto gen afectado mediante cartografía antigénica, se siguen los pasos habituales de los análisis de mutaciones. Para la detección de portadores en familias con mutaciones diagnosticadas, sólo es necesario el paso **b**).

tamaño de los exones y los intrones. Seguidamente, se utilizan los cebadores para secuenciar el producto hacia el extremo 5' y, por último, hacia el extremo 3'.

A menudo se realizan análisis con enzimas de restricción (véanse las Figs. 1.4.2.1-3 y 1.4.2.1-4) para confirmar los resultados de la secuenciación; ésta es una forma muy rápida de establecer el estado de mutación primitiva heterocigótico u homocigótico.

Pautas para el transporte de muestras de sangre para análisis de mutaciones

Para los adultos se necesitan de 2 a 5 ml de sangre, transportados en un tubo con EDTA (NO con heparina ni con citrato). Para los lactantes se necesitan al menos 0,5 ml de sangre, transportados en un tubo de ensayo con EDTA, o muestras de mucosa yugal obtenidas con

un hisopo e inmersas en PBS. No se deben congelar las muestras. Es posible almacenar las muestras de sangre a 4 °C durante varios meses o años.

Al enviar las muestras de sangre al laboratorio deben tenerse en cuenta las pautas establecidas por la ley, poner las muestras en un recipiente y éste dentro una caja pequeña y enviarlas por correo postal, a temperatura ambiente. Poner a disposición del laboratorio información clínica sobre el paciente, una fotografía clínica y el árbol genealógico de éste facilita la interpretación de los resultados.

Tipos de mutaciones en la EB

Sustituciones de una sola base

Éstas consisten en el cambio de una base por otra. Las sustituciones de una sola base se denominan también mutaciones puntuales. Cuando una base púrica se sustituye por otra púrica [A o G] o cuando una base pirimídica se sustituye por otra pirimídica [C o T], a la sustitución se le denomina transición; *y* cuando una base púrica se sustituye por una pirimídica o viceversa, se trata de una transversión.

Mutaciones de cambio de aminoácido

En las mutaciones de cambio de aminoácido, el nuevo nucleótido altera el codón para cambiar un aminoácido en la proteína transcrita (Fig. 1.4.2.1-2a). Este tipo de mutaciones suele verse en las formas leves de epidermólisis bullosa.

Mutaciones de parada

En las mutaciones de parada, el nuevo nucleótido convierte un codón codificante en un codón de parada (TAA, TAG o TGA) (Fig. 1.4.2.1-2b). De esta forma, se interrumpe de forma prematura la traducción del ARN mensajero transcrito a partir del gen mutado. Mientras más cerca del inicio del gen se produzca la mutación, menor será el tamaño de la proteína resultante y mayores serán las probabilidades de que ésta resulte inservible. Las mutaciones de parada se observan principalmente en los tipos graves de epidermólisis bullosa.

Mutaciones silenciosas (polimorfismos de un solo nucleótido – PSN)

La mayoría de los aminoácidos son codificados por varios codones. Por ejemplo, cuando la tercera base del codón CTA que codifica la leucina se cambia por cualquiera de las otras tres bases, seguirá codificándose la leucina (Fig. 1.4.2.1-2c). Estas mutaciones se denominan silentes y se definen como polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) porque no deja de producirse

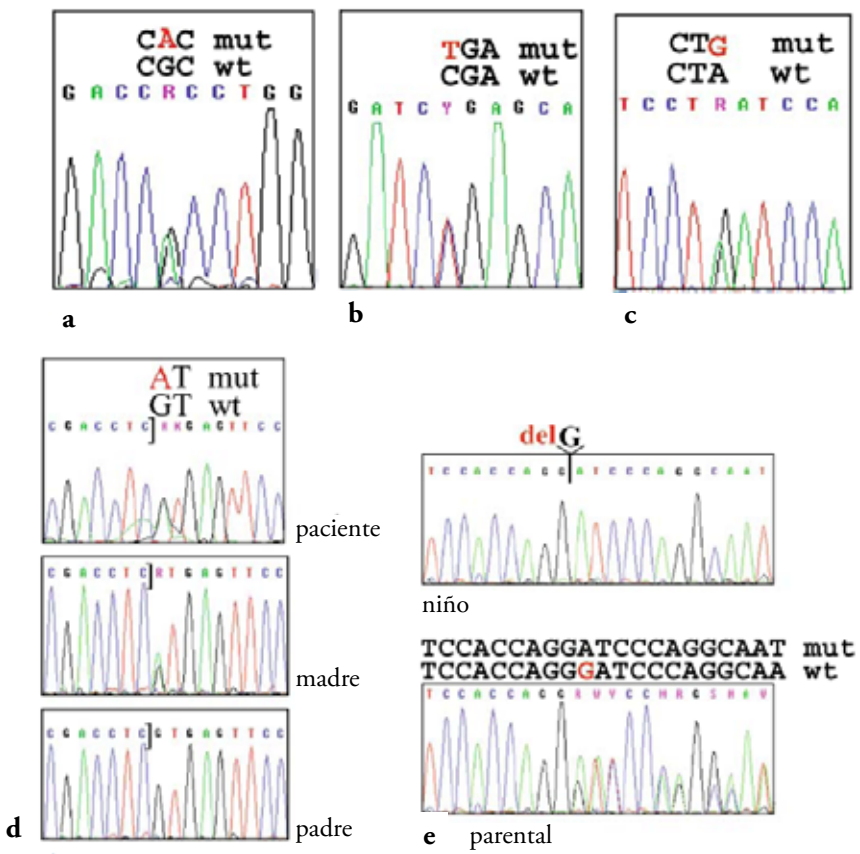


Fig. 1.4.2.1-2. a) 374G>A; **b)** 1903C>T; **c)** 522A>G; **d)** 682 + 1G>A; **e)** 3561delG

la misma proteína. Sin embargo, existen también PSN que consisten en el cambio de un aminoácido por otro sin que se produzcan manifestaciones fenotípicas, por lo que suele ser difícil diferenciarlos de mutaciones verdaderas. La comparación del PSN o la mutación hallados con los PSN registrados en las bases de datos y en la literatura especializada, y explorar al menos 100 alelos de muestras de ADN primitivo, facilita la identificación del PSN o la mutación detectada.

Mutaciones en el sitio de empalme

Los nucleótidos del sitio de empalme actúan como señales de iniciación de las reacciones enzimáticas que dan lugar a la escisión, de forma precisa, de las secuencias de intrones del pre-ARNm para convertirlo en ARNm maduro. Cuando una mutación afecta una de dichas señales (Fig. 1.4.2.1-2d), podrían dejar de empalmarse exones enteros, o las señales se originan en sitios de empalme crípticos, causando inserciones o deleciones de ciertas partes

de los intrones o los exones en la molécula de ARN formada. La traducción de su secuencia altera la secuencia de la proteína resultante y, en la mayoría de los casos, un cambio de marco de lectura da lugar a la aparición de codones de terminación prematuros.

Inserciones y deleciones (indels)

A veces se producen adiciones (inserciones) o eliminaciones (deleciones) de pares de bases en el ADN de un gen (Fig. 1.4.2.1-2e). La cantidad de pares puede variar desde uno hasta miles. En conjunto, estas mutaciones se denominan *indels*. Las indels que se producen en uno o dos pares de bases (o en una cantidad múltiplo de estas cifras) pueden tener gravísimas consecuencias para el gen, porque se producen cambios del marco de lectura durante la traducción del gen. El ARNm se traduce a nuevos grupos de codones, y las proteínas especificadas por estos nuevos codones serán disfuncionales. Los cambios del marco de lectura suelen causar nuevas mutaciones de parada, con lo cual se interrumpe la formación de la proteína disfuncional. Las indels de tres nucleótidos o de un número de ellos múltiplo de tres suelen ser menos graves porque no se afecta el marco de lectura.

Nomenclatura de las mutaciones

Al decidir la nomenclatura de las mutaciones se deben tener en cuenta las normas establecidas al respecto [3, 4]. La designación numérica de las mutaciones del ADN corresponde a la de las secuencias del ADNc del gen en cuestión, según se registran en la base de datos GenBank; y el número +1 corresponde a la letra A del codón de iniciación (ATG) de la traducción de la secuencia.

De especial importancia resulta el gen COL17A1. Hasta hace poco no se utilizaba la nomenclatura actual de las mutaciones producidas en el ADNc. Los autores empleaban una nomenclatura antigua, y en lugar del número +1 usaban el –105, que corresponde a la secuencia de nucleótidos situada a 105 bases de distancia del codón de iniciación de la traducción (ATG) en dirección 5'. Este cálculo, en el que existe una diferencia de 105 pares de bases, debe tenerse en cuenta al estudiar las mutaciones del gen COL17A1.

Puntos de alta sensibilidad a las mutaciones en la EB

R635X y R42X en la EBJ

La tasa de mutaciones en los genes LAMA3, LAMB3 y LAMC2 es aproximadamente la misma, y en cada familia se producen mutaciones únicas. Sin embargo, dos mutaciones

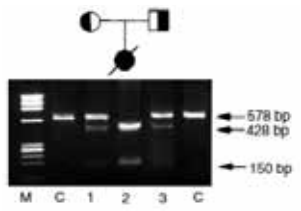


Fig. 1.4.2.1-3. Detección de la mutación en R635X mediante digestión con enzimas de restricción. En el probando (fila 2) se observa la digestión de los fragmentos 578bp, que da lugar a los fragmentos 428bp y 150bp, lo cual revela la homocigosidad de la mutación en R635X. Ambos padres son portadores heterocigóticos de esta mutación [9].

recurrentes en LAMB3, R635X y R42X representan casi el 60% de los alelos mutados en LAMB3 en la epidermólisis bullosa juntural de Herlitz. La mutación más prevalente (la que se produce en R635X) se ha hallado en alrededor del 50% de los alelos mutados del gen LAMB3 y la mutación en R42X, en cerca del 10% de ellos [9].

Estas mutaciones de parada ocurren en las secuencias del dinucleótido CpG y derivan en la conversión de un codón de arginina (CGA) en un codón de terminación prematura (TGA), lo cual es un indicador de la hipermutabilidad de la 5-metilcitosina en timina. En algunos estudios se ha concluido que R635X y R42X constituyen puntos de alta sensibilidad a las mutaciones y no una propagación de alelos ancestrales comunes, porque se comprobó que la mutación en R635X se había producido por la combinación de dos antecedentes genéticos diferentes en un paciente homocigótico y al menos cuatro antecedentes genéticos británicos demostrados mediante análisis de haplotipos. La mutación en R42X se había producido *de novo* como resultado de una mutación en la línea germinal materna [1, 9].

La identificación de estos dos tipos predominantes de defectos genéticos ha dado lugar al establecimiento de un sistema de búsqueda sistemática de mutaciones asociadas a la EBJ, en el que primero se analiza el gen LAMB3 mediante digestión con enzimas de restricción, en busca de estas mutaciones frecuentes y, cuando no se detectan mutaciones, se analiza el resto de los exones mediante secuenciación. Mediante la digestión con enzimas de restricción pueden realizarse fácilmente búsquedas sistemáticas de mutaciones conocidas. Como resultado de la mutación en R635X en el exón 14, se forma un nuevo sitio de reconocimiento de la enzima de restricción (Bg1II). Esto provoca la digestión total del producto de RCP 578bp, que se fragmenta en dos nuevos productos de digestión de 428bp y 150bp en casos de homocigosidad. En los portadores heterocigóticos se observan alelos primitivos en presencia de una banda 578bp adicional no digerida (Fig. 1.4.2.1-3).

La mutación en R42X en el exón 3 provoca la formación de un nuevo sitio de reconocimiento de la enzima de restricción (DdeI), lo que causa la digestión del producto 273bp-RCP, que se divide en tres fragmentos de digestión primitivos de 214bp y 32bp en casos de homocigosidad. En los portadores heterocigóticos se observan alelos primitivos en presencia de una banda 273bp adicional no digerida (Fig. 1.4.2.1-4).

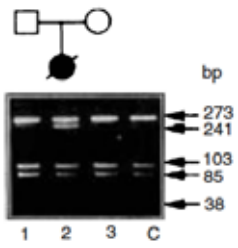


Fig. 1.4.2.1-4. Detección de la mutación R42X mediante digestión con enzimas de restricción. En el probando (fila 2) se observa la digestión de uno de los fragmentos 273bp, que da lugar a los fragmentos 241bp y 32bp (no visible), lo cual revela la heterocigosidad de la mutación en R42X. Ninguno de los padres es portador de esta mutación, lo cual indica que se trata de una mutación *de novo* [9].

Forma no habitual de herencia: isodisomía uniparental (IDUP)

La IDUP (isodisomía uniparental o meroisodisomía) asociada a homocigosidad de alelos recesivos se ha ido aceptando cada vez más como la base molecular de varias afecciones autosómicas recesivas [20]. De hecho, se han comunicado más de 35 casos de enfermedades recesivas causadas por IDUP [12]. Hasta hoy se han publicado seis casos de IDUP en pacientes con epidermólisis bullosa (Tabla 1.4.2.1-1), cuatro de los cuales padecen EBJ, por alteraciones en el gen LAMB3 en tres casos y en el LAMC2 en uno [6, 15, 18, 19]. En otro estudio, se demostró IDUP en pacientes con EBS letal con atresia pilórica (AP), en quienes estaba afectado el gen PLEC1 [14]. En publicaciones recientes se ha informado un fenotipo de EBDR-HS debido a IDUP en el gen COL7A1 [5, 8].

Tabla 1.4.2.1-1. Casos publicados de tipos autosómicos recesivos de EB. Los genes afectados se encuentran en los cromosomas 1, 3 y 8 a causa de la IDUP.

Gen	Tipo de EB	Cromosoma	Mutación	Uniparental	Tipo de disomia	Referencia bibliográfica
LAMB3	EBJ Herlitz	Cr1	Q243X	materna	meroisodisomía[1]	[15]
LAMB3	EBJ Herlitz	Cr1	Q936X	materna	meroisodisomía[1]	[19]
LAMC2	EBJ Herlitz	Cr1	C553X	paterna	isodisomía completa	[18]
LAMB3	EBJ Herlitz	Cr1	R635X	paterna	isodisomía completa	[6]
PLEC1	EBS-AP	Cr8	R1189	paterna	isodisomía segmentaria[2]	[14]
COL7A1	EBDR-HS	Cr3	345insG	materna	isodisomía completa	[5, 8]

[1]Heterodisomía primaria uniparental + isodisomía parcial
[2]Acompañada de mutación heterocigótica Q2538X materna

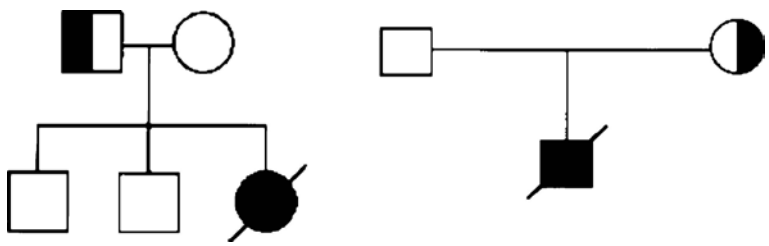


Fig. 1.4.2.1-5. Ejemplos de **a**) isodisomía paterna y **b**) isodisomia materna

La heteroisodisomía uniparental consiste en la presencia de un par de cromosomas homólogos, mientras que *isodisomía uniparental* (IDUP) se refiere a la presencia de dos copias idénticas de un homólogo solamente, y la meroisodisomía (isodisomía parcial) consiste en una mezcla de ambas afecciones [10]. Es decir, en la IDUP se transmiten al hijo dos copias de una mutación recesiva de uno de sus padres que es portador heterocigótico (Fig. 1.4.2.1-5).

La posible asociación entre la IDUP y la epidermólisis bullosa tiene importantes repercusiones en la búsqueda sistemática de mutaciones y en la precisión del consejo genético.

Deben realizarse análisis moleculares sistemáticos a ambos padres de todo niño que padezca una enfermedad autosómica recesiva. En estos casos, los padres suelen ser portadores asintomáticos y el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores es del 25%. La única excepción es la IDUP, en la cual el hijo hereda ambos homólogos de un par de cromosomas de uno de los padres solamente. En embarazos posteriores suelen cumplirse los principios mendelianos. La mayoría de estos casos parecen estar asociados al embarazo en edades avanzadas. La localización de mutaciones *de novo* que no están presentes en la línea germinal de uno de los padres podría reducir de forma importante, aunque sin llegar a eliminar, el riesgo de recurrencia.

Cuando el niño es homocigótico para una determinada mutación y en uno de los padres el mismo locus es normal, los análisis de haplotipos de dicho locus genético basados en la herencia de polimorfismos intragénicos, suelen ser útiles para determinar el origen del segundo alelo mutante del niño. Para determinar la naturaleza de la disomía y la cantidad de cromosoma que está duplicada en el niño, conviene genotipar marcadores microsatélites que abarquen todo el cromosoma (Fig. 1.4.2.1-6). Los marcadores microsatélites pueden amplificarse con oligonucleótidos marcados con carboxifluoresceína (FAM-6) e investigarse fácilmente con un analizador genético ABI. En casos de maternidad dudosa (aunque éstos son infrecuentes) o de paternidad dudosa deben realizarse análisis confirmatorios mediante un conjunto de marcadores microsatélites ligados a diversos cromosomas, para detectar cualquier discrepancia existente en la segregación de los alelos maternos o paternos en el niño afectado.

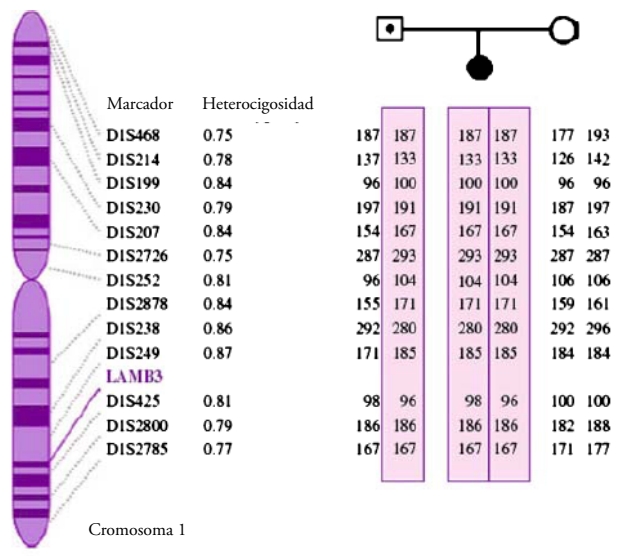


Fig. 1.4.2.1-6. Idiograma del cromosoma 1 y análisis genotípico del niño afectado y de ambos padres mediante el uso de marcadores microsatélites. El niño afectado resultó ser homocigótico para todos los marcadores utilizados. Todos los alelos proceden del padre [7].

La IDUP puede dar lugar también a fenotipos específicos, según el origen parental de los cromosomas. A éste fenómeno se le denomina sellado genómico. La modificación epigenética de un gen específico o de un grupo de genes dado determina de cuál de los progenitores proviene cierta expresión genética específica, de manera que se altera la transcripción genética y en el embrión se expresa sólo una copia heredada del gen o los genes sellados [17]. Las tres anomalías fenotípicas frecuentemente asociadas a la IDUP en el caso de los cromosomas sellados son el retraso del crecimiento intrauterino, el retraso madurativo y la talla baja [2, 13]. Hasta ahora no se han publicado casos de genes sellados asociados a EB e IDUP.

Los mecanismos subyacentes de la IDUP son diversos. Entre ellos se encuentran la complementación de gametos (ausencia de reducción durante la meiosis, que da lugar a un gameto diploide, con dos copias de un cromosoma, fertilizado por un gameto nulosómico, carente del mismo cromosoma), rescate trisómico (pérdida de cromosomas en la trisomía), rescate monosómico (duplicación de cromosomas en la monosomía) y error posterior a la fecundación [11, 16].

Bibliografía

1. Ashton GH, Mellerio JE, Dunnill MG, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J, Eady RA, McGrath JA (1997) A recurrent laminin 5 mutation in British patients with lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa: evidence for a mutational hotspot rather than propagation of an ancestral allele. Br J Dermatol 136:674–677

2. Coan PM, Burton GJ, Ferguson-Smith AC (2005) Imprinted genes in the placenta – A review. Placenta 26:S10–S20
3. den Dunnen JT, Antonarakis E (2000) Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: A discussion. Human Mutation 15:7–12 Chromosome 1
4. den Dunnen JT, Antonarakis E (2001) Nomenclature for the description of human sequence variations. Hum Genet 109:121–124
5. Fassihi H, Lu L, Wessagowit V, Ozoemena LC, Jones CA, Dopping-Hepenstal PJ, Foster L, Atherton DJ, Mellerio JE, McGrath JA (2006) Complete maternal isodisomy of chromosome 3 in a child with recessive dystrophic epidermolysis bullosa but no other phenotypic abnormalities. J Invest Dermatol 126:2039–2043
6. Fassihi H, Wessagowit V, Ashton GH, Moss C,Ward R, Denyer J, Mellerio JE, McGrath JA, (2005) Complete paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 resulting in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 30:71–74
7. Fassihi H, Wessagowit V, Ashton GHS, Moss C, Ward R, Denyer J, Mellerio JE, McGrath JA, (2004) Complete paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 resulting in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 151:70
8. Hon KL, Burd A, Choi PC, Luk NM (2007) Epidermolysis bullosa in three Chinese neonates. J Dermatolog Treat 18:306–311
9. Kivirikko S, McGrath JA, Pulkkinen L, Uitto J, Christiano AM (1996) Mutational hotspots in the LAMB3 gene in the lethal (Herlitz) type of junctional epidermolysis bullosa. Hum Mol Genet 5:231–237
10. Kotzot D (2001a) Complex and segmental uniparental disomy (UPD): review and lessons from rare chromosomal complements. J Med Genet 38:497–507
11. Kotzot D (2001b) Complex and segmental uniparental disomy (UPD): review and lessons from rare chromosomal complements. J Med Genet 38:497–507
12. Kotzot D, Utermann G (2005) Uniparental disomy (UPD) other than 15: Phenotypes and bibliography updated. Amer J Med Genet Part A 136A:287–305
13. Miozzo M, Simoni G (2002) The role of imprinted genes in fetal growth. Biol Neonate 81:217–228
14. Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, McMillan JR, Park S, Kono S, Hasegawa S, Paku S, Nakamura T, Ogiso Y, Shimizu H (2005) Epidermolysis bullosa simplex associated with pyloric atresia is a novel clinical subtype caused by mutations in the plectin gene (PLEC1). J Mol Diagn 7:28–35
15. Pulkkinen L, Bullrich F, Czarnecki P, Weiss L, Uitto J (1997) Maternal uniparental disomy of chromosome 1 with reduction to homozygosity of the LAMB3 locus in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Am J Hum Genet 61:611–619
16. Robinson WP (2000) Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. Bioessays 22:452–459
17. Swales AKE, Spears N (2005) Genomic imprinting and reproduction. Reproduction 130:389–399
18. Takizawa Y, Pulkkinen L, Chao SC, Nakajima H, Nakano Y, Shimizu H, Uitto J (2000) Mutation report: complete paternal uniparental isodisomy of chromosome 1: a novel mechanism for Herlitz junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 115:307–311
19. Takizawa Y, Pulkkinen L, Shimizu H, Lin L, Hagiwara S, Nishikawa T, Uitto J (1998) Maternal uniparental meroisodisomy in theLAMB3region of chromosome 1 results in lethal junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 110:828–831
20. Zlotogora J (2004) Parents of children with autosomal recessive diseases are not always carriers of the respective mutant alleles. Hum Genet 114:521–526

1.4.2.2 Mosaicismo genético en la epidermólisis bullosa

Martin Laimer

Introducción

El *mosaicismo genético* consiste en la presencia en un organismo de dos o más poblaciones celulares genéticamente diferentes derivadas de un único cigoto homogéneo. Así, un mosaico no es lo mismo que una quimera (que es un organismo formado por dos poblaciones celulares genéticamente diferentes procedentes de cigotos *distintos*) [11]. Pueden aparecer poblaciones celulares heterogéneas mosaico después de la fecundación, durante la embriogénesis, el desarrollo fetal o el período posnatal, como resultado de anomalías cromosómicas (p. ej.: aneuploidía, poliploidía) o mutaciones en un sólo gen. El momento del desarrollo embrionario en el que se produce la mutación determinará cuál de los tejidos y qué cantidad de células de éste portarán la modificación. Sólo se afecta el tejido derivado de la célula precursora en la que se ha producido la modificación, y esto determina la magnitud de las manifestaciones del cambio en el tejido endodérmico, ectodérmico o mesodérmico [12, 15]. Por ello, las mutaciones que se producen en las primeras etapas del desarrollo embrionario derivarán en afecciones cutáneas de mayor magnitud e incrementará las probabilidades de afectación de otros órganos. El mosaicismo, por tanto, explica la distribución asimétrica de las lesiones, la ausencia de afección difusa de todo un órgano, la existencia de gemelos idénticos discordantes, la aparición esporádica y el hecho de que algunos de los hijos de una persona afectada no presentan afecciones [1].

En teoría, una mutación postcigótica puede ocurrir en las células gonadales o en las somáticas; es decir, el mosaicismo puede ser de la línea germinal o somático. El mosaicismo de la línea germinal supone la presunta transmisión a los descendientes, ya que el tejido del que derivan los gametos es también un mosaico. Típicamente, tales alteraciones genéticas

se producen *de novo* y suponen la transformación de células normales en células mutantes («mosaicismo primario»). Por otro lado, en el «mosaicismo revertiente» una mutación hereditaria causante de enfermedades puede corregirse mediante una segunda alteración genética, con lo cual se restaura, de forma parcial o total, la funcionalidad del gen en cuestión en las llamadas células «revertientes». La corrección de una célula precursora podría dar lugar, en este caso, a una reparación permanente.

Mecanismos moleculares que conducen a la reversión del mosaico

Desde un punto de vista molecular, la restauración de la funcionalidad de los genes podría lograrse mediante diversos mecanismos genéticos.

- Retromutación o reversión verdadera. Este tipo de mutación convierte una mutación primaria en la secuencia normal del gen o en otra mutación, con lo cual se restaura la secuencia de aminoácidos del polipéptido primitivo.
- Modificación del empalme y la edición del ARNm [21]. El transcrito alternativo resultante podría actuar como mediador en el rescate estructural o funcional (parcial) de la expresión genómica.
- Entrecruzamiento intragénico. Éste puede ocurrir durante la meiosis si los mismos genes que presentan zonas homólogas se desalinean, lo que conduce al intercambio recíproco de parte de un gen de un cromosoma a parte de un gen en el otro cromosoma del par (entrecruzamiento simple).
- Conversión génica mitótica. Ésta se refiere a la transferencia unilateral de un cromosoma (de los padres) a otro, en la que una porción de la secuencia de éste queda remplazada por un segmento homólogo copiado de otro alelo o locus [9, 16].
- Mutaciones supresoras intragénicas. Éstas ocurren en la parte interna o en la parte externa del gen mutado, sin que se produzcan cambios en los nucleótidos de la mutación primaria, y suelen restaurar la actividad del gen mutado, pero a menudo sólo causan una reversión parcial. Entre los mecanismos moleculares compensatorios de los efectos de la mutación primaria heredada se encuentran la adición o deleción de pares de bases, la mutación supresora y la eliminación o la adición de cromosomas [10]. Esto puede causar ligeros cambios en la secuencia de aminoácidos [17].

El mosaicismo revertiente en los heterocigotos compuestos, en los que las mutaciones de la línea germinal se localizan en diferentes sitios en ambos alelos de un gen, se caracteriza por la pérdida de la heterocigosidad [9]. De esta forma, las células revertientes se convierten en homocigóticas en un cierto locus durante la recombinación mitótica, lo cual da lugar a un entrecruzamiento (doble), una conversión génica, o una retromutación (reversión), o en hemicigóticas, como resultado de una escisión fallida o una deleción. Asimismo, en las en-

fermedades recesivas posiblemente sólo sea necesario un alelo corregido. Sin embargo, para lograr un mosaicismo revertiente en pacientes homocigóticos para un alelo mutante y, por tanto, que carecen de plantilla de corrección genómica, son necesarios varios mecanismos, como la retromutación o repeticiones por deslizamiento (*slippage*) de la ADN polimerasa (esto significa la disociación transitoria de la cadena incipiente y la cadena plantilla durante la replicación, seguida de una reasociación mal alineada de las cadenas, lo cual deriva en la adición o eliminación de secuencias y en mutaciones del marco de lectura) [4].

En particular, conviene tener en cuenta también alteraciones epigenéticas y no genéticas como posible causa de base del carácter mosaico, aunque estas afecciones hereditarias de la expresión génica no se deben a alteraciones en la secuencia del ADN. En cambio, en el mosaicismo epigenético, situaciones medioambientales podrían alterar la información genética en una célula que posteriormente daría lugar a poblaciones celulares genómicamente distintas. Por ejemplo, los organismos eucariotas poseen un conjunto complejo de mecanismos moleculares que mantiene porciones de sus genomas en un estado de resistencia a la iniciación de la transcripción. Uno de estos componentes reguladores son los retrotransposones, esto es, secuencias de ADN de origen viral que se incorporan al ADN nuclear y se replican. Éstos pueden silenciar o activar la expresión genómica mediante la inducción de la metilación y desmetilación del ADN [12, 20]. Estas modificaciones químicas determinan el fenotipo de las células, pues favorecen una configuración represiva de la cromatina. Las epimutaciones en la línea germinal pueden mantenerse en las células somáticas y presentan características similares a una mutación inactivante. Sin embargo, dado que las epimutaciones probablemente sean un fenómeno estocástico, originado por errores que actúan en cis y que afecta principalmente a los promotores y a otros elementos de control de la transcripción. Las epimutaciones bialélicas son infrecuentes, excepto cuando se produce una paramutación, por ejemplo.

La lionización se considera una forma especializada de regulación epigenética de la expresión genómica, que es inherente y no medioambiental. Para contrarrestar la presencia de dos cromosomas X (materno y paterno) en las mujeres, un cromosoma X de cada célula del embrión femenino en desarrollo se inactiva al azar, pero de forma estable, hacia finales de la fase de formación del blastocisto, como resultado de alteraciones en la estructura de la cromatina y estados de metilación. Por tanto, desde un punto de vista funcional todas las mujeres son mosaicos con relación a la mayoría de los genes de su cromosoma X. Este proceso contribuye así al rescate de fenotipos que de lo contrario resultarían mortales en enfermedades ligadas al cromosoma X, como la incontinencia pigmentaria. Otra hipótesis de cómo el mosaicismo podría contrarrestar estados moleculares letales fue la propuesta por Happle y su concepto de «enfermedades genéticas autosómicas letales». Este autor consideraba que varias enfermedades genéticas que se producen por mutaciones postcigóticas ocurridas después de la fecundación, durante la blastogénesis o al principio de la embriogénesis, o por mutaciones de media cromátide ocurridas antes de la fecundación en uno de los dos gametos que forman el cigoto, se deben a la acción de un producto

génico que de estar presente en la línea germinal podría ser mortal en ausencia de mosaicismo [6, 7]. Enfermedades como el síndrome de Proteus, la lipomatosis encefalocraneocutánea, el síndrome de Sturge-Weber y Klippel-Trenaunay, la livedo reticular telangiectásica congénita y la melanosis neurocutánea se consideran causadas por estas alteraciones moleculares. En dichos síndromes, las manifestaciones clínicas se producen sólo cuando la aberración molecular está presente en una subpoblación celular adyacente a las células sanas, y que sobreviven gracias al mosaicismo. Es posible que la mutación no se transmita a los hijos, pues de ocurrir esto, el cigoto moriría en el útero. Existen excepciones raras a esta regla de la ausencia de transmisión hereditaria, entre las que se encuentra la herencia paradominante; es decir, individuos heterocigotos para una mutación paradominante, que son fenotípicamente normales y el alelo puede transmitirse de forma desapercibida de generación en generación. En este caso, los rasgos estarían presentes cuando ocurre una mutación postcigótica del alelo correspondiente, lo que daría lugar a una colonia celular con ausencia de este alelo y que forma una zona de mosaico [6].

El mosaicismo revertiente en la epidermólisis bullosa

En numerosas enfermedades genéticas se ha detectado mosaicismo revertiente, entre ellas la tirosemia tipo I, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X, el déficit de adenosina desaminasa y la epidermólisis bullosa [17]. Por ello, se retransforman diversos tipos de células como los hepatocitos, los linfocitos y, en la EB, los queratinocitos.

En el caso de la EB, se ha documentado en varios estudios la presencia de rasgos de mosaicismo, lo cual ha contribuido de forma importante a la caracterización de la patogenia y la paragenética del mosaicismo y la reversión molecular (Tabla 1.4.2.2-1).

En un estudio innovador realizado por Jonkman [9], se documentó por primera vez el mosaicismo revertiente en la EB en un paciente con EBJ-nH. El probando fue un heterocigoto compuesto para dos mutaciones de truncamiento en el gen COL17A1, a saber, la mutación en R1226X (terminadora en el alelo paterno) y la mutación en 1706delA (cambio de marco de lectura en el alelo materno). La reexpresión de BP180 en los queratinocitos se produjo por una conversión génica mitótica del gen COL17A1 en el alelo materno; es decir, que el sitio donde se encontraba la mutación en el alelo materno fue reparado por la secuencia normal del alelo paterno, mediante entrecruzamiento en las células somáticas precursoras. El gen paterno R1226X se mantuvo presente en todas las muestras de células. Conviene señalar que esto logró evitar la formación de ampollas a pesar de que la reversión de los queratinocitos de la membrana basal no había sido de más del 50% en las zonas de piel carente de signos patológicos en las que se había reexpresado el colágeno tipo XVII. Los cúmulos positivos encontrados se interpretaron como correspondientes a la presencia de

células procedentes de las divisiones de las células precursoras revertientes, cuyo índice de corrección parece haber sido suficiente para normalizar el funcionamiento de la piel.

Tabla 1.4.2.2-1. Características documentadas del mosaicismo en la epidermólisis bullosa

Tipo o subtipo de EB (tipo de herencia), referencia bibliográfica	**Resumen**
EBJ-nH, (AR) [17]	• 2 probandos no emparentados con múltiples mutaciones supresoras intragénicas somáticas compensatorias que corrigen la misma mutación de la línea germinal c.628G→A;pE210K en LAMB3 • En el paciente 1 (c.628G→A / c.1903C→T) la piel de la pierna izquierda presentó mejorías clínicas progresivas, y se detectó expresión normal de laminina 5 en la piel que había estado afectada • El paciente 2 (c.628G→A / (c.628G→A) presentaba zonas de reversión en brazos, hombros y tórax
EBJ-nH, (AR) [16]	• 2 probandos no emparentados • Paciente 1 con una retromutación verdadera 3781T → C (brazo) y mutación supresora intragénica 4463-1G →A para contrarrestar una mutación de cambio del marco de lectura 4425-5insC (dedo medio de la mano) en COL17A1 • Paciente 2 con dos conversiones de genes distintas para corregir las mutaciones 1706delA (brazo y manos), mutación supresora intragénica 3782 →C que neutralizó una mutación de CTP 3781C→T (R1226X)
EBS, (AD) [14]	• Probando 1 heterocigótico para 1649delG en KRT5, clasificada *de novo* por no haberse hallado ninguna mutación en los monocitos de la sangre periférica (MSP) paterna • Probando 2 (hermana del probando 2) nacida con una mutación idéntica • En una segunda investigación se detectó que el DNA materno, obtenido de muestras de folículo piloso y de células de la mucosa yugal, presentaba heterocigosidad 1649delG, correspondiente a un mosaicismo somático y gonadal
EBS-DM, (AD) [21]	• El análisis mutacional de los queratinocitos primarios cultivados procedentes de una zona de piel sana de un paciente con EBS-DM reveló un R125C heterocigoto en KRT 14 • Mutación supresora intragénica 242insG que dio lugar a un CTP después del extremo 3' del gen, lo cual silenció el alelo dominante negativo R125C • Mutación supresora intragénica presente sólo en el ADN de los queratinocitos y ausente en el ADN de los MSP

(continúa)

Tabla 1.4.2.2-1 *(continuación)*

Tipo o subtipo de EB (tipo de herencia), referencia bibliográfica	Resumen
EBJ-H LAMB3, (AR) [3]	• Paciente con mutación 1094delA y punto de alta sensibilidad a la mutación R635X en LAMB3 • 1094delA detectada en la madre sin evidencias clínicas de afección • R635X no hallado en el ADN de los MSP de ninguno de los progenitores • Prueba de paternidad mediante análisis con microsatélites y marcadores aleatorios • Durante el diagnóstico prenatal en un segundo embarazo, la mutación 1094delA materna no se detectó en el ADN fetal, pero se halló la R635X en el ADN de las vellosidades coriónicas, lo cual corresponde a un polimorfismo en la línea germinal paterna para una R635X recesiva
EBS, (AR) [19]	• Paciente homocigótico para una mutación del sitio de empalme KRT 14 1842-2A→C • La mutación en la línea germinal dio lugar a diversos transcriptos aberrantes portadores de CTP, que causaron el truncamiento de las proteínas K14 • Los queratinocitos de la membrana basal de la piel y los obtenidos mediante cultivo de tejido carecían de K14–/– • Los cultivos de las nuevas muestras de piel afectada obtenidas por biopsia del paciente con ausencia de K14–/– mostraron la presencia de queratinocitos que expresaban las proteínas K14 de forma espontánea, lo que se confirmó mediante análisis inmunohistoquímicos, microscopia electrónica e inmunotransferencia • Los análisis del ARNm KRT14 de los queratinocitos con expresión de K14 obtenidos de muestras de piel mosaico revelaron la presencia de un transcripto adicional (1844T→T, 1845delta6) que codifica un polipéptido K14 anómalo con una deleción de cambio del marco de lectura, doble residual exclusiva y un cambio de aminoácido • El mosaicismo revertiente parcial justifica la distribución de la tinción con anticuerpos y la reaparición de filamentos intermedios, aunque la semifuncionalidad impidió la reversión del fenotipo clínico
EBD [2]	• Niño con EBD leve y G2003R en COL17A1 • No se detectó G2003R en los MSP de los padres y hermanos sin evidencias clínicas de afectación • Se detectó G2003R en el feto durante un segundo embarazo de la madre de este niño, lo cual indica un polimorfismo en la línea germinal materna

(continúa)

Tabla 1.4.2.2-1 *(continuación)*

Tipo o subtipo de EB (tipo de herencia), referencia bibliográfica	Resumen
EBJ-nH, (AR) [4]	• Una familia numerosa con cuatro pacientes homocigóticos para 4003delTC en COL17A1, causante de un CTP/degradación del ARNm mediada por mutaciones de parada • Una de estos pacientes (fenotípicamente idéntica a sus hermanos afectados) presentaba expresión focal de colágeno de tipo XVII en la membrana basal de la epidermis, detectada por microscopia de inmunofluorescencia (Fig. 1.4.2.2-1) • Los análisis de ARN/ADN de células revertientes revelaron que la paciente era un mosaico para un tipo especial de mutación supresora intragénica restauradora del marco de lectura (4080insGG) en un alelo, lo que corrigió el marco de lectura en un punto proximal al CTP. Esta corrección parcial del mosaico de una deleción de la línea germinal por una segunda mutación de inserción restauradora del marco de lectura contrarrestó la degradación del ARNm y permitió la producción de proteínas de inmunorreactividad y tamaño apropiados que, sin embargo, fue clínicamente ineficaz
EBJ-nH gen, (AR) [13]	• Distribución mosaico de células portadoras de colágeno tipo XVII y de células carentes de él • Ausencia concomitante de unceína en células carentes de BP180 • Mosaicismo celular observado sólo en muestras de piel perilesional obtenidas por biopsia; en la piel no afectada se observó una distribución continua normal de BP180 y unceína, muy relacionadas entre ellas
EBJ-nH gen, (AR) [9]	• No se realizó el perfil molecular de COL17A1 • Mosaicismo causado por retromutación; es decir, la conversión mitótica del gen COL17A1 en las células precursoras somáticas • Paciente heterocigoto compuesto para dos mutaciones por truncamiento, R1226X (de parada) y 1706delA (de cambio del marco de lectura) • Reexpresión de BP180 en los queratinocitos por la reversión de la mutación del alelo materno con la secuencia normal del alelo paterno • El R1226X paterno estuvo presente en todas las muestras de células • Se logró evitar la aparición de ampollas, aunque la reversión no se produjo en más del 50% de los queratinocitos de la membrana basal

El mosaicismo revertiente se ha documentado también como causa de la mejora frecuentemente observada con el paso del tiempo en los pacientes con EBS-DM, bien por acumulación en el tiempo de múltiples reversiones beneficiosas, bien por reemplazo de las células

mutadas por células revertientes bajo una presión selectiva adecuada, en este caso la formación de ampollas [16]. La mejora de una enfermedad hereditaria con el transcurso del tiempo probablemente dependa de las transformaciones beneficiosas que se produzcan en las células precursoras al reexpresar la proteína afectada durante el proceso de competencia con las células progenitoras mutadas. Otras mutaciones en otros genes o tipos de células que no son beneficiosas para la célula podrían simplemente perderse [17]. Como resultado de ello, es posible que los fibroblastos y las células precursoras hematopoyéticas en un paciente con un tipo revertiente de EB también contengan mutaciones revertientes. Sin embargo, debido a que estas células, a diferencia de los queratinocitos, no expresan componentes de la membrana basal, como por ejemplo el colágeno tipo XVII, no están sujetas a la selección natural. Por ello, una mutación revertiente en los fibroblastos y en las células sanguíneas, que son importantes fuentes de ADN para los análisis moleculares, pueden perderse con el tiempo.

Se puede encontrar un ejemplo de la importancia de una presión selectiva determinada para el mantenimiento de las reversiones genéticas beneficiosas en la hiperqueratosis epidermolítica, una enfermedad hereditaria de la piel asociada a afectación del tejido suprabasal por mutaciones en la queratina 10. Las células precursoras mutadas de la capa basal podrían no resultar afectadas por la destrucción y, por ello, no recibirán estímulos de ninguna «presión correctora». En otras palabras, dado que las células precursoras pueden encontrarse en el folículo piloso, en la zona interfolicular de la dermis y en las glándulas sebáceas, la diseminación de las células precursoras revertientes probablemente suponga la destrucción también de las células precursoras de localización más profunda. Esto favorecería el mantenimiento de las células precursoras corregidas en la mayoría de los tipos de EB asociados a alteraciones de la zona de la membrana basal.

En 2005, Pasmooij y cols. [16] realizaron un estudio en dos probandos heterocigotos compuestos no emparentados, que padecían EBJ-nH autosómica recesiva y que presentaban diversas zonas de piel con funcionalidad restaurada. Estas zonas de reversión se mantuvieron sanas durante toda su vida y no se expandieron. Como las células precursoras revertientes no parecían estar sometidas a los efectos de la selección natural (para diseminarse), los autores concluyeron que las mutaciones correctoras asociadas a la presencia de zonas de piel sana de decenas de centímetros cuadrados de extensión se produjeron durante la embriogénesis. Las investigaciones genéticas permitieron determinar que en estos pacientes habían ocurrido diversas reversiones somáticas de las mutaciones patógenas del gen COL17A1. Además, las mutaciones heredadas, tanto por la línea materna como por la paterna, se revirtieron al menos una vez como resultado de diversos procesos de reversión.

Recientemente, Pasmooij y cols. [17] observaron de nuevo este fenómeno en dos probandos con EBJ-nH no emparentados. En ambos, los análisis del ADN del gen LAMB3 revelaron varias mutaciones supresoras intragénicas diferentes en los queratinocitos revertien-

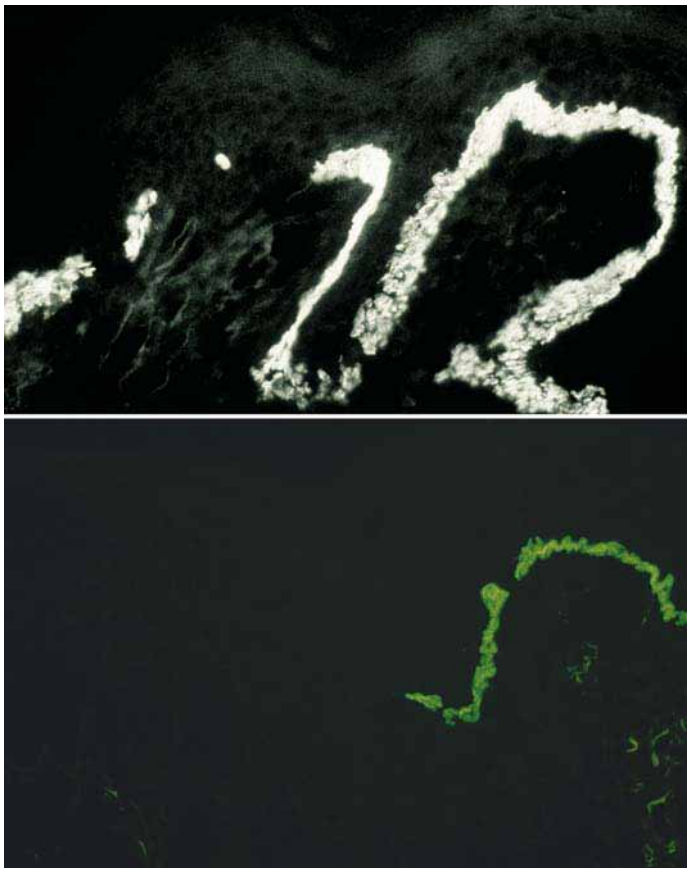


Fig. 1.4.2.2-1. Sólo se detectó colágeno tipo XVII en puntos focales de la zona de la membrana basal de la epidermis en un paciente con EBJ-nH con mosaicismo [4]

tes, las cuales corrigieron la misma mutación de la línea germinal c.628G→A;pE210K. La mutación c.628G→A provocó la sustitución de un aminoácido en el extremo N-terminal globular del brazo corto de la cadena beta3 de la laminina-332, que se considera de vital importancia para la asociación entre la laminina-332 y otros componentes estructurales de la zona de la membrana basal. En estos casos, la mutación probablemente sería la causa de un cambio de polaridad que afectaría a las interacciones entre las proteínas de la laminina-332, lo que reduciría la adherencia entre epidermis y dermis en estos pacientes. Sin embargo, se observó un efecto aún más profundo en el empalme del ARNm, debido a que el cambio del nucleótido 628 se produjo en la secuencia consenso en el sitio de empalme 5', lo que generó cuatro transcriptos aberrantes adicionales.

Si bien ambos probandos presentaban una extrema disminución de la expresión de la laminina-332 en la piel afectada, en el paciente 1 las diversas mutaciones supresoras intra-

génicas somáticas compensadoras se asociaron, desde un punto de vista fenotípico, al hecho de que los signos clínicos de la enfermedad mejoraron de forma progresiva en parte de la piel de la pierna izquierda. En esta parte del cuerpo con piel previamente afectada, la expresión de laminina-332 se normalizó completamente. El paciente 2 presentaba varias zonas revertientes en brazos, hombros y tórax. Cabe señalar que en el paciente 1 la zona de piel revertiente aumentó de tamaño, mientras que en el paciente 2 no se produjo expansión de la zona de piel sana. La diferencia de expresión fenotípica en ambos probandos contribuyó a un posible aumento en la cantidad de laminina-332 producida en las células afectadas del paciente 2, porque en el paciente 1 un alelo afectado por una mutación de parada no contribuía a la producción de laminina-332. Por ello, la expansión de los queratinocitos revertidos bajo presión selectiva podría haber sido más fácil en el paciente 1 que en el paciente 2, debido a que las células afectadas son menos capaces de competir.

Según estos datos, en una misma persona pueden producirse múltiples reversiones. Los autores del estudio concluyeron que la presencia de diversas mutaciones correctoras en el mismo paciente implica que no existe un sólo mecanismo favorito para la corrección de una mutación dada. Además, se pensaba que el mosaicismo revertiente *in vivo* era algo poco frecuente, pero estudios recientes han indicado que probablemente se produzca con mayor frecuencia de lo estimado. Esto podría deberse a un aumento de la tasa global de mutaciones a causa de una acumulación de metabolitos mutágenos, por exposición a radiaciones (manifestada por las características mutaciones por transición C→T y G→A causadas por rayos ultravioletas), puntos de alta sensibilidad a las mutaciones o un defecto genético que afecta el mantenimiento de la estabilidad del genoma (p. ej.: inactivación de un gen cuidador) [6, 17]. Por otra parte, como los signos de mosaicismo pueden estar presentes tanto en zonas de piel aparentemente sana como en zonas afectadas, es probable que se pase por alto fácilmente la reversión y que su frecuencia sea mayor de lo que se cree. Por último, es evidente que para lograr la mejoría clínica no es necesario que la reversión se produzca en todas las células afectadas, como demuestra la presencia de interrupciones en las zonas de tinción inmunohistoquímica del colágeno tipo XVII de la membrana basal dermoepidérmica en muestras obtenidas por biopsia de piel aparentemente sana de pacientes con EBJ-nH. Esto plantea la posibilidad de que pueda usarse la citoterapia revertiente en pacientes con EB que presentan mosaicismo, mediante queratinocitos autógenos corregidos de forma natural, con lo que se evita la fase de corrección genética recombinante (Cap. 3.6).

Se ha documentado también otra forma de manifestación del mosaicismo somático, que consiste en la presencia de lesiones cutáneas a lo largo de las líneas de Blaschko, en forma de S o de V, en espiral, veteadas, o lineales y que no siguen el trayecto de ninguna estructura nerviosa, vascular o linfática ni los dermatomas cutáneos. Se considera que siguen el trayecto dorsoventral del neuroectodermo y que se originan en la cresta neural durante la embriogénesis. Este tipo de distribución de las lesiones cutáneas se ha atribuido a dos tipos

de mosaicismo [15]. En el tipo 1, se observan zonas de piel afectada de distribución lineal rodeadas de piel sana. El mosaicismo tipo 2 se manifiesta en enfermedades autosómicas dominantes, que muestran una afectación cutánea difusa característica de la enfermedad hereditaria en cuestión (que corresponde a un estado heterocigótico) pero acompañadas de zonas lineales de exacerbación de la afección cutánea. Estas zonas siguen el trayecto de las líneas de Blaschko y revelan un estado homocigótico, con disminución de la heterocigosidad o un estado hemicigótico debido a mutaciones causantes de pérdida de alelos normales. En la EB, sin embargo, no se han demostrado dichas correlaciones.

No obstante, en un paciente con mosaicismo tipo 2 y enfermedad de Hailey-Hailey, se observó pérdida del alelo paterno y duplicación del alelo materno mutado, probablemente debido a recombinación mitótica postcigótica [18]. Esta pérdida postcigótica del alelo normal correspondiente en un embrión heterocigótico por entrecruzamiento somático podría dar lugar a dos células hijas homocigóticas para el alelo mutado o para el alelo normal (recombinación somática/postcigótica) [8].

Por último, Schuilenga-Hut y cols. [19] publicaron el caso de un paciente con EBS recesiva, que era homocigótico para una mutación del sitio de empalme KRT 14 (1842-2A → C). La mutación de la línea germinal dio lugar a diversos transcriptos aberrantes portadores de codones de terminación prematura, por lo que se formaron proteínas K14 truncadas. Los queratinocitos de la membrana basal de la piel y los obtenidos por cultivo de tejido carecían de K14–/–. Resulta interesante que el cultivo de una nueva muestra de piel obtenida por biopsia del paciente con déficit de K14–/– reveló la presencia de queratinocitos que espontáneamente expresaban la proteína K14. Los análisis inmunohistoquímicos y por microscopia electrónica de esta muestra de piel revelaron, además, la expresión híbrida de la K14 y la reaparición de filamentos intermedios en los queratinocitos de la membrana basal. Por otra parte, en los análisis de inmunotransferencia se encontró un polipéptido K14 revertiente de peso molecular aparentemente normal. Los análisis del ARNm KRT14 de los queratinocitos con expresión de K14 obtenidos de muestras de piel mosaico revelaron la presencia de un transcripto adicional (1844T→T, 1845delta6) que codifica un polipéptido K14 anómalo con una deleción de cambio del marco de lectura, doble residual exclusiva y un cambio de aminoácido. Este mosaicismo revertiente parcial justifica la distribución de la tinción con anticuerpos y la reaparición de filamentos intermedios, aunque esta semifuncionalidad impidió la reversión del fenotipo clínico. Un segundo factor somático modulador en el genoma que afecta el procesamiento postranscripcional del preARNm K14 («edición del ARNm») se consideró como posible causa de este fenómeno. En la edición del ARNm puede producirse inserción o deleción de nucleótidos, por acción enzimática, o sustituciones de nucleótidos en el ARN [11]. Por tanto, la secuencia codificadora está alterada con respecto a la que se formaría a partir de la información contenida en la plantilla genómica.

Mosaicismo y genoterapia natural

La terapia génica natural consiste en el rescate de una mutación causante de enfermedad mediante un fenómeno genético secundario que se produce de forma espontánea (Cap. 3.6). Esta corrección puede dar lugar a un patrón mosaico cuando están afectadas solamente subpoblaciones de componentes celulares. Cuando el rescate se produce en las células de la línea germinal en las que ha ocurrido una mutación, el alelo revertiente podría transmitirse también a la descendencia, que no expresarían este rasgo o lo expresarían de forma leve.

Hay casos de EB distrófica en los que un exón que contiene una mutación de parada o de cambio del marco de lectura, es cortado del ARNm del colágeno tipo VII, de forma espontánea, o por activación de un potenciador del empalme [11]. El desempalme del exón portador de la mutación restaura el marco de lectura y con ello se rescata parcialmente la transcripción, lo cual deriva en la expresión de una proteína truncada y, como consecuencia de ello, una forma más leve de la EBD-HS grave. Similares rescates del ARNm se han encontrado en pacientes con formas muy leves de EB, en los que los exones contienen codones de terminación prematura (CTP) en los genes que codifican la laminina beta3, el colágeno tipo XVII o la integrina beta4 [5,11]. Se han postulado cuatro posibles modelos de salto u omisión de exones portadores de CTP: 1) la gammagrafía, en la que una maquinaria nuclear de acción similar a la traducción elimina exones portadores de un CTP; 2) la degradación del preARNm mediada por mutaciones de parada, que aparentemente utiliza una forma de retroalimentación transcripcional o de empalme que favorece la generación de transcriptos de ARNm con exones omitidos; 3) la alteración estructural secundaria del preARNm, en la que es necesaria una estructura secundaria local del ARN para promover la inclusión del exón. Cuando un CTP afecta el horquillado, se omite el exón, y 4) por último, la afectación de un potenciador del empalme exónico, que provoca la omisión del exón portador del CTP. La mejora del fenotipo de EB puede lograrse, por tanto, actuando sobre el ARN mediante la omisión *de novo* del exón afectado, acompañada de reversión celular. Sin embargo, este mecanismo de reparación suele repercutir en todo el cuerpo y no presenta una distribución de mosaico.

Bibliografía

1. Cohen MM (2005) Proteus syndrome: an update. Am J Med Genet Part C 137C:38–52
2. Cserhaimi-Friedman PB, Garzon MC, Guzman E, et al (2001) Maternal germline mosaicism in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 117:1327–1328
3. Cserhaimi-Friedman PB, Anyane-Yeboa K, Christiano AM (2002) Paternal germline mosaicism in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 11:468–470

4. Darling TN, Yee C, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB (1999) Revertant mosaicism: partial correction of a germline mutation in COL17A1 by a frame-resorting mutation. J Clin Invest 103:1371–1377
5. Gache Y, Allegra M, Bodemer C, et al (2001) Genetic bases of severe junctional epidermolysis bullosa presenting spontaneous amelioration with aging. Hum Mol Genet 10:2453–2461
6. Hamm H (1999) Cutaneous mosaicism of lethal mutations. Am J Med Genet 85:342–345
7. Happle R (1987) Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. J Am Acad Dermatol 16:899–906
8. Happle R, Konig A (1999) Dominant traits may give rise to paired patches of either excessive or absent involvement. Am J Med Genet 84:176–177
9. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, et al (1997) Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. Cell 88:543–551
10. Jonkman MF (1999) Revertant mosaicism in human genetic disorders.AmJMedGenet 85:361–364
11. Jonkman MF, Castellanos Nuijts M, van Essen AJ (2003) Natural repair mechanisms in correcting pathogenic mutations in inherited skin disorders. Exp Dermatol 28:625–631
12. Lombillo VA, Sybert VP (2005) Mosaicism in cutaneous pigmentation. Curr Opin Pediatr 17:494–500
13. Matsumara Y, Horiguchi Y, Toda K, et al (1997) Mosaic expression of uncein and 180-kDa bullous pemphigoid antigen in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 136:757–761
14. Nagao-Watanabe M, Fukao T, Matsui E, et al (2004) Identification of somatic and germline mosaicism for a keratin 5 mutation in epidermolysis bullosa simplex in a family of which the proband was previously regarded as a sporadic case. Clin Genet 66:236–238
15. Paller AS (2004) Piecing together the puzzle of cutaneous mosaicism. J Clin Invest 114:1407–1409
16. Pasmooij AMG, Pas HH, Deviaene FCL, Nijenhuis M, Jonkman MF (2005) Multiple correcting COL17A1 mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa. Am J Hum Genet 77:727–740
17. Pasmooij AMG, Pas HH, Bolling MC, Jonkman MF (2007) Revertant mosaicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3. J Clin Invest 117:1240–1248
18. Poblete-Gutierrez P, et al (2004) Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. J Clin Invest 114:1467–1474
19. Schuilenga-Hut PHL, Scheffer H, Pas HH, Nijenhuis M, Buys CHCM, Jonkman MF (2002) Partial revertant mosaicism of keratin 14 in a patient with recessive epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 118:626–630
20. Siegel DH, Sybert VP (2006) Mosaicism in genetic skin disorders. Pediatr Dermatol 23:87–92
21. Smith FJD, Morley SM, McLean WHI (2004) Novel mechanism of revertant mosaicism in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 122:73–77

1.4.2.3 Diagnóstico genético prenatal y preimplantacional de la epidermólisis bullosa

Hiva Fassihi y John McGrath

Diagnóstico prenatal: generalidades

Los últimos avances en genética clínica y molecular han desempeñado un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hereditarias. En los últimos 13 años, se han esclarecido las alteraciones moleculares asociadas a los diversos subtipos de epidermólisis bullosa (EB); sin embargo, aún no se cuenta con tratamientos efectivos, a pesar de los recientes avances en los campos de las terapias génicas, proteicas y celulares [33, 37]. Por ello, la prevención de las enfermedades es la principal opción disponible para las parejas con riesgo para la función reproductora. Uno de los principales beneficios de la investigación de los trastornos cutáneos hereditarios ha sido la creación de pruebas de diagnóstico prenatal, las cuales han incrementado las opciones y las posibilidades de elección de las familias con riesgo de recurrencia de formas graves de estas enfermedades. El propósito del diagnóstico prenatal es la detección o la exclusión, durante la vida intrauterina, de enfermedades hereditarias.

Las técnicas utilizadas han ido cambiando con el tiempo, desde las basadas casi exclusivamente en los análisis de muestras de piel fetal, obtenidas por biopsia durante el segundo trimestre del embarazo, hasta los análisis del ADN obtenido de muestras de vellosidades coriónicas durante el primer trimestre de vida intrauterina. Además, continúan las investigaciones para lograr métodos de diagnóstico prenatal cada vez más sencillos y menos cruentos y que puedan realizarse en etapas más tempranas del embarazo, sin que ello afecte a la sensibilidad de las pruebas ni la precisión de los resultados.

En ausencia de un tratamiento curativo, las pruebas prenatales, junto con el consejo genético apropiado, son parte integral del tratamiento de familias en situación de riesgo de recurrencia de formas graves de EB.

Biopsia de piel fetal (Fig. 1.4.2.3-1)

En los últimos 25 años se han logrado importantes avances en la realización de pruebas de detección de enfermedades cutáneas hereditarias graves [2]. Inicialmente, el estudio ultraestructural de biopsias de piel fetal (BPF) se realizaba en un escaso número de enfermedades. El primer análisis de piel fetal para el diagnóstico de la EB se dio a conocer en 1980, en un caso con EB juntural de Herlitz (EBJ-H) [45], aunque esta técnica ya había sido utilizada en el diagnóstico del eritrodermia ictiosiforme bullosa congénita [23]. Estas primeras biopsias se realizaron con ayuda de un fetoscopio para visualizar al feto [46], lo que requería introducir el fetoscopio de fibra óptica en el útero, con sedación y anestesia local. Sin embargo, gracias a los avances en el campo de la ecografía, las biopsias de piel fetal se realizan hoy con guía ecográfica.

A principios de la década de 1980, las muestras de piel fetal obtenidas por biopsia podían analizarse solamente mediante microscopia óptica (Fig. 1.4.2.3-1a) y microscopia electrónica de transmisión [15, 46]. En el caso de la EB, el diagnóstico se realizaba a partir de la detección mediante microscopia óptica de una separación en la unión dermoepidérmica, y seguidamente se precisaba mediante microscopia electrónica la localización del despegamiento. La introducción de varios anticuerpos monoclonales y policlonales frente a algunos componentes de la membrana basal a mediados de la década de 1980, impulsó el desarrollo de análisis inmunohistoquímicos (Fig. 1.4.2.3-1b) que complementaban las pruebas ultraestructurales con el fin de lograr un diagnóstico certero, en particular en pacientes con EB [28]. El anticuerpo monoclonal LH7.2, que se fija al colágeno tipo VII, se ha utilizado para el diagnóstico prenatal rápido de la EBDR-HS [28]. Del mismo modo, muchos otros anticuerpos monoclonales pueden utilizarse en estos casos; como el GB3 (contra la laminina 332) y el 19-DEJ-1 (contra la unceína), para la EBJ-H [20, 29]; los anticuerpos contra las integrinas $\alpha 6$ y $\beta 4$, para la EB juntural asociada a atresia pilórica [34]; el antígeno 180 (BP180) contra el penfigoide ampolloso, para la EBJ-nH [35], y el anticuerpo contra la plectina, para la EB simple asociada a distrofia muscular [22].

La obtención de muestras de piel fetal es una técnica cruenta y supone una tasa de pérdida fetal aproximada del 1%, más alta que la de abortos espontáneos. Los errores en la obtención de las muestras, la obtención de muestras insuficientes para el análisis y las dificultades que supone la interpretación de las características morfológicas e inmunohistoquímicas de éstas, podrían ocasionar problemas [31, 38]. Desde un punto de vista práctico, las biopsias de piel fetal para el diagnóstico de la EB no se pueden realizar antes de la decimosexta semana de gestación, y la posibilidad de que sea necesario un aborto provocado en el segundo trimestre del embarazo si está afectado el feto, suele causar a la embarazada considerables alteraciones psicológicas y físicas [6, 39, 42].

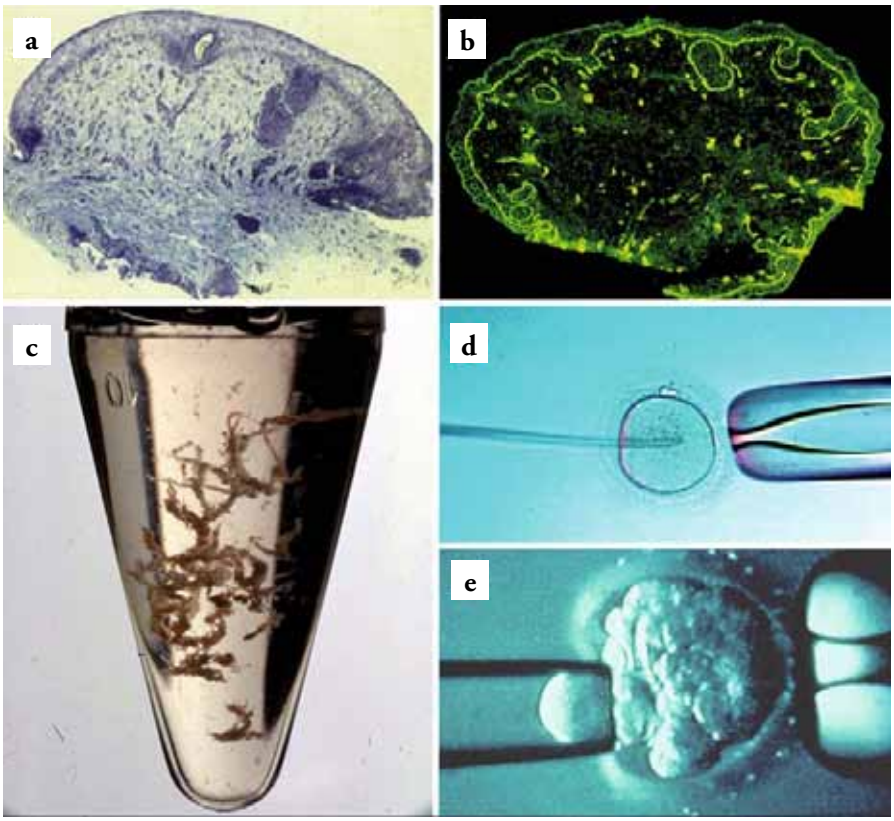


Fig. 1.4.2.3-1. Métodos empleados en las pruebas de diagnóstico prenatal de la EB. **a)** BPF obtenida en la decimoctava semana de gestación, que no presenta signos de EB; no se hallaron ampollas en la unión dermoepidérmica y se consideró que el feto nacería sano. **b)** BPF teñida con anticuerpos frente al colágeno tipo IV. Se observa un marcado positivo en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis, así como en los anejos en desarrollo. Se puede utilizar la microscopia por inmunofluorescencia para la cartografía antigénica (en este caso no se detectó formación de ampollas), o sondas específicas (p. ej.: para el colágeno de tipo VII o para la laminina-332) para determinar si la respuesta a la inmunotinción es normal o reducida. **c)** MVC obtenida en la undécima semana de gestación. Una vez eliminada la decidua materna, las vellosidades coriónicas constituyen una fuente de ADN fetal. Estas vellosidades pueden ser digeridas con proteinasa K y se puede extraer de ellas el ADN fetal, que se analiza en busca de marcadores de la presencia o ausencia de EB en una familia determinada. **d)** El primer paso de las pruebas de DGP es la inyección de un espermatozoide en un ovocito. A este proceso se le conoce como inyección intracitoplasmática de espermatozoide (IICE). **e)** Biopsia de un embrión en desarrollo, para la cual hay que romper la membrana pelúcida, bien con un haz de láser o con un chorro de solución ácida de Tyrode. Seguidamente, se introduce una pipeta para muestras y se extrae, por succión, un blastómero nucleado para su análisis. Una vez realizado el diagnóstico genético con el ADN de una sola célula, los embriones adecuados pueden transferirse al útero al cuarto o quinto día del desarrollo.

Obtención de muestras de vellosidades coriónicas y amniocentesis (Fig. 1.4.2.3-1)

Una vez conocidas las bases moleculares de los distintos subtipos de EB, las BPF han sido gradualmente reemplazadas por pruebas de diagnóstico por ADN, en las que se usa ADN fetal obtenido de las células del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas.

Después de la implantación del embrión, el corion, la envoltura más externa del saco embrionario, proveniente de la capa trofoblástica del blastocisto, se adhiere a la pared del útero. El corion está revestido de prolongaciones microscópicas denominadas vellosidades coriónicas, que constituyen el componente fetal de la placenta y contienen el mismo material genético que el feto, lo que las convierte en una fuente útil de ADN fetal. También las células del líquido amniótico, en el que está inmerso el feto, proceden de la epidermis fetal, así como de las mucosas gastrointestinal y genitourinaria. Las muestras de vellosidades coriónicas (MVC) pueden obtenerse por vía transcervical o transabdominal, ambas con guía ecográfica. La posición de la placenta determina qué técnica se utilizará; por ejemplo, se utiliza la vía transabdominal cuando la placenta se encuentra en posición anterior. Esto suele realizarse entre la décima y duodécima semanas de gestación. La amniocentesis, el método utilizado para obtener muestras de líquido amniótico y sus células, se realiza más tarde, alrededor de la decimosexta semana de gestación, por lo que la obtención de MVC es el método preferido en muchos lugares para realizar las pruebas prenatales por análisis del ADN [1].

Antes de que existieran las pruebas del ADN, se obtenían células amnióticas por amniocentesis para realizar análisis morfológicos, citogenéticos y bioquímicos. Esto permite realizar el diagnóstico de diversas enfermedades durante la vida intrauterina, entre ellas las caracterizadas por anomalías en la síntesis y reparación del ADN, como la xerodermia pigmentaria y el síndrome de Cockayne [4], y enfermedades metabólicas hereditarias, mediante la detección de defectos proteicos primarios en células del líquido amniótico cultivadas, como la enfermedad de Fabry [4] y la porfiria eritropoyética congénita [12]. Además, se ha documentado una elevada concentración de α-fetoproteína en el suero materno y en el líquido amniótico en fetos con EB simple y EB con atresia pilórica [13, 52]. Sin embargo, la amniocentesis para el diagnóstico de estas enfermedades no puede realizarse antes de la decimosexta semana de gestación, y las pruebas citogenéticas y enzimáticas suelen tardar hasta cuatro semanas, lo cual podría provocar mucho más retraso para la realización del aborto provocado. Por tanto, actualmente se prefieren las pruebas de ADN para el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias monogénicas, como la EB, en las que se conoce el gen causal.

Para las pruebas prenatales por análisis del ADN fetal, éste se obtiene de las vellosidades coriónicas (Fig. 1.4.2.3-1c) o de las células amnióticas y se analiza en busca de mutaciones. Se analizan, además, muestras de ADN obtenidas de los padres y de hermanos afectados, en

quienes se ha analizado ya la presencia de mutaciones patógenas. Este análisis inicial es de vital importancia para un consejo genético preciso y para establecer la fiabilidad de las pruebas prenatales, pues permite determinar el patrón de herencia, y con ello precisar la transmisión del gen o los genes mutados de una generación a otra. Antes de considerar la idoneidad de las pruebas prenatales, se debe excluir la posibilidad de mutaciones *de novo*, aclarar cualquier duda sobre la paternidad y excluir una posible disomia uniparental (Cap. 1.4.2.1). El análisis del ADN fetal suele realizarse en menos de 48 horas después de recibida la muestra en el laboratorio. En el caso de las MVC, debe limpiarse el tejido obtenido con ayuda de un microscopio de disección, para eliminar células maternas, de la decidua o de la sangre, que podrían contaminar la muestra y afectar a la fiabilidad de los resultados. El riesgo de pérdida fetal tras la realización de esta prueba es de aproximadamente del 0,5% al 1%, dependiendo de la experiencia profesional de quienes realizan la prueba [1]. Los primeros informes sobre análisis moleculares prenatales para la detección de EB juntural y distrófica se publicaron en 1995 [7, 14, 32, 38, 51], y desde entonces se han diagnosticado cientos de afecciones cutáneas hereditarias graves en el período prenatal en parejas con riesgo para la función reproductora [16].

Estas pruebas por análisis del ADN han reemplazado en gran medida a los estudios de BPF para el diagnóstico prenatal de afecciones cutáneas hereditarias graves. Sin embargo, las BPF aún son útiles en el diagnóstico prenatal, especialmente cuando se desconoce el gen causal pero en casos similares se ha logrado el diagnóstico prenatal, o cuando el gen causal se conoce pero no hay información disponible sobre las mutaciones o los marcadores de la enfermedad.

A pesar de los avances logrados en las técnicas de diagnóstico prenatal, la elección sobre la función reproductora y las opciones preventivas son aún limitadas para las parejas con riesgo de enfermedades cutáneas hereditarias graves. Con todas las pruebas prenatales disponibles, el diagnóstico puede realizarse sólo después de que el embarazo está establecido, lo que supone la necesidad de realizar un aborto provocado, en caso de detectarse una afección. Esto constituye un gran problema para las parejas en estado de riesgo. Además, algunas parejas no considerarán la posibilidad de un aborto provocado, por motivos religiosos o por principios. En esos casos, son preferibles otras opciones, como el uso de gametos donados, la adopción o, incluso, no tener hijos.

Diagnóstico genético preimplantacional (Fig. 1.4.2.3-1)

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) constituye una alternativa a las pruebas prenatales habituales por análisis del ADN para parejas con riesgo de tener hijos con enfermedades hereditarias. Se trata de una técnica muy especializada disponible en relativamente pocos centros sanitarios del mundo, que consiste en el examen de elementos celulares obtenidos de los ovocitos o de embriones humanos recientemente formados, cultivados *in*

vitro, en busca de anomalías genéticas específicas antes del inicio del embarazo [5, 40, 44]. Por tanto, el DGP elimina la necesidad de un aborto provocado cuando se detectan enfermedades y evita los importantes trastornos psicológicos y físicos, habituales de las parejas a quienes se realizan diagnósticos prenatales con las pruebas convencionales.

El DGP consiste en la estimulación de los ovarios con gonadotropinas exógenas. Cuando existe la cantidad adecuada de folículos de tamaño apropiado, se inicia la maduración de los ovocitos mediante tratamiento hormonal. A continuación, se obtienen los ovocitos mediante aspiración transvaginal del líquido folicular con guía ecográfica. Se coloca cada ovocito en un medio de cultivo apropiado y se fecundan mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE), una técnica que consiste en la inyección directa de un espermatozoide en cada ovocito maduro (Fig. 1.4.2.3-1d) [11]. Al día siguiente, se exploran los embriones en busca de la presencia de dos pronúcleos (los núcleos haploides del ovocito y del espermatozoide) la cual indica una fecundación satisfactoria. Posteriormente, se obtiene muestras del embrión en varios momentos de su desarrollo. En muchos centros donde se realiza el DGP, la opción preferida es la realización de una biopsia en la etapa de segmentación, que se ha utilizado con éxito en numerosas exploraciones clínicas en todo el mundo [47]. Esta biopsia se realiza en el estadio de 8 a 12 células (unas 72 horas después de la fecundación) cuando cada una de las células del embrión, denominadas blastómeros, son aún totipotenciales [27]. La técnica de biopsia utilizada precisa atravesar la zona pelúcida, bien con un haz de láser o con un chorro de solución ácida de Tyrode. Seguidamente, se introduce una pipeta para obtención de muestras en el embrión y se extrae, por succión, un blastómero nucleado para su análisis (Fig. 1.4.2.3-1e). Una vez realizado el diagnóstico genético mediante el análisis del ADN de una sola célula, se transfieren al útero embriones adecuados en el cuarto o quinto día del desarrollo.

Las primeras aplicaciones clínicas satisfactorias del DGP se realizaron en 1990 y consistieron en la obtención de biopsias de embriones de parejas con riesgo de transmitir dos enfermedades ligadas al cromosoma X (la adrenoleucodistrofia y el retraso mental ligado al cromosoma X). Se determinó el sexo de cada embrión analizando las células obtenidas mediante amplificación con la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de una secuencia de repetición específica del cromosoma Y, y se seleccionaron para la implantación sólo los embriones de sexo femenino [25]. En el caso de enfermedades de herencia mendeliana, el primer nacido vivo después del DGP se logró en 1992 en una pareja con riesgo reproductivo de fibrosis quística [26]. Desde entonces, se han realizado varios cientos de ciclos en todo el mundo, y como resultado de ello han nacido cientos de niños sanos [47]. No se conoce ningún efecto adverso importante a largo plazo en personas nacidas después de un DGP [24]. Hasta hace muy poco, sin embargo, no existían casos de DGP satisfactorio para las enfermedades cutáneas hereditarias graves. Se habían documentado dos casos de DGP para la detección de la EB juntural de Herlitz, aunque en ninguno de ellos se estableció el embarazo (después de las pruebas bioquímicas iniciales) [9].

No obstante, en 2006 se dio a conocer el primer caso de DGP satisfactorio para la detección de una enfermedad¶85
cutánea hereditaria grave, el síndrome de displasia hectodérmica o fragilidad cutánea [17]. Esta es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por mutaciones que provocan pérdida de funcionalidad en la placofilina 1 (*PKP1*), un componente de las uniones intercelulares de los desmosomas. En este caso, para el DGP se realizó un análisis molecular establecido en un protocolo en el que se utilizó la RCP con cebadores internos. Para esta prueba se utilizó ADN obtenido de una sola célula y se emplearon cebadores específicos para las mutaciones de la *PKP1* en esta familia [49]. Se estableció el embarazo y se logró el parto a término de una niña sana. Si bien los resultados clínicos fueron satisfactorios, la creación de condiciones para el trabajo en el laboratorio fue muy laboriosa y se necesitaron 9 meses para su optimización. Por tanto, para lograr una aplicación más generalizada del DGP en la práctica clínica, se necesitan protocolos más sencillos y genéricos.

Para crear una prueba más genérica, esto es, un protocolo estandarizado para el DGP que pueda ser utilizado en la mayoría de las parejas con riesgo de una enfermedad determinada, centrarse en la detección de mutaciones es evidentemente inapropiado porque la mayoría de las mutaciones son específicas para cada familia. En lugar de ello, un método alternativo podría ser analizar los marcadores de ligamiento, bien sean microsatélites (repeticiones polimórficas variables de ADN) o polimorfismos de un sólo nucleótido situados cerca del locus génico asociado a la enfermedad o en él. Siempre que no exista heterogeneidad genética para una enfermedad específica (como es el caso de la EB distrófica y el gen del colágeno tipo VII, *COL7A1*) o que se conozca cuál es el gen que contiene las mutaciones en el caso de enfermedades genéticamente heterogéneas (p. ej.: mutaciones en *LAMA3*, *LAMB3,* o *LAMC2*, los tres genes de la laminina-332, en la EB juntural), entonces el DGP por análisis de ligamiento constituye, al menos en teoría, un medio para crear una prueba de aplicación más generalizada. De hecho, un protocolo de DGP por análisis de ligamiento para el gen *COL17A1* ha sido optimizado y autorizado para su uso en el Reino Unido, aunque no se ha aplicado aún en la práctica clínica [18].

Sin embargo, al diseñar protocolos de DGP, hay dos factores que dificultan, desde un punto de vista técnico, el desarrollo de pruebas clínicas. En primer lugar, se dispone de sólo una pequeña cantidad de ADN plantilla obtenido de una sola célula (sólo unos 6 pg) y, en segundo lugar, debido a que en una célula existen sólo dos copias de cada cromosoma, la amplificación de uno o de ambos alelos de interés podría fracasar: cuando se amplifica un solo alelo, esto se conoce como pérdida alélica (del inglés «drop out») o ADO.

Un método útil sería, por tanto, tratar de incrementar la cantidad de ADN plantilla seleccionando una técnica que amplifique todo el genoma antes de proceder a analizar los marcadores de enfermedades. Un método adecuado creado recientemente es la amplifica-

ción por desplazamiento múltiple (MDA) [30]. Se trata de un método isotérmico de amplificación de genomas completos utilizando la ADN polimerasa del bacteriófago ø29, con lo que se logra una amplificación de un millón de veces, lo cual convierte el ADN plantilla de una sola célula en un ADN de aproximadamente 6 µg. Entonces, para contrarrestar el riesgo de fracaso de la RCP o de pérdida alélica, una alternativa sensata sería investigar más de un marcador génico. Así, la utilización de múltiples marcadores de ligamiento polimorfo en el gen causal de la enfermedad y en los flancos de éste constituye un enfoque más sólido.

El DGP realizado mediante esta nueva técnica se denomina diagnóstico genético preimplantacional por haplotipos (DGPH) [43, 44]. El DGPH constituye un gran avance en la tecnología reproductiva aplicada a la prevención de enfermedades hereditarias, que reducirá el tiempo necesario para realizar análisis para otras enfermedades genéticas y ampliará la cobertura y disponibilidad de las pruebas genéticas preimplantacionales, lo cual beneficiará a muchas otras parejas con riesgo de enfermedades cutáneas hereditarias. De hecho, los protocolos de DGPH para los tipos de EB juntural han sido optimizados recientemente y aprobados para su uso clínico en el Reino Unido [19].

La combinación de los mayores conocimientos de las bases moleculares de enfermedades causadas por alteración de un solo gen y de los avances tecnológicos logrados en la definición de marcadores genéticos en una sola célula, está abriendo el camino hacia nuevas posibilidades para la realización de pruebas de diagnóstico preimplantacional de enfermedades dermatológicas y de otras enfermedades hereditarias. Los protocolos de laboratorio son cada vez más rápidos, fiables y de fácil ejecución técnica y, por tanto, en el consejo genético brindado a parejas con riesgo de recurrencia de una enfermedad específica debería abordarse el tema de los significativos y clínicamente importantes avances clínicos logrados en este campo.

Diagnóstico prenatal incruento

Todos los métodos disponibles para las pruebas de diagnóstico prenatal de la EB (BPF, MVC y DGP/DGPH) se realizan con técnicas cruentas y, por ello, se está valorando la posibilidad de realizar diagnósticos prenatales mediante técnicas menos cruentas, quizá mediante análisis de sangre materna [50]. En la década de 1960, se hallaron células fetales nucleadas (eritrocitos, linfocitos y trofoblastos) en muestras de sangre materna. Sin embargo, estas células son muy escasas (aproximadamente una célula por ml de sangre materna) y tienen un ciclo de vida de meses o años, por lo que se ha puesto en duda el valor de su detección para el diagnóstico prenatal [3]. En 1997, se descubrió que en la sangre materna circula ADN fetal en forma libre [36]. Este ADN fetal constituye aproximadamente el 5% del ADN materno libre y está formado principalmente por fragmentos cortos (el 80% contiene menos de 200 pares de bases) y son

detectables a partir de la cuarta semana de gestación. Si bien el análisis de ADN fetal libre no se utiliza en el diagnóstico prenatal de la EB, sí se ha utilizado para la detección del antígeno D Rhesus en los análisis de determinación de grupos sanguíneos (esto es, para la detección del anticuerpo D Rh positivo fetal en el plasma sanguíneo de una madre con anticuerpo D Rh negativo) [21]. En 1997, se halló, además, la presencia de ADN fetal en el plasma materno, y desde entonces se han identificado varios transcriptos placentarios (fetales) específicos [41]. Sin embargo, los análisis de ADN o ARN fetal en la sangre materna son útiles solamente para la detección de mutaciones o marcadores transmitidos por el padre, pues los alelos transmitidos por la vía materna no pueden diferenciarse del ADN de la madre. Actualmente, con el fin de encontrar una solución a esto, se trabaja con interés establecer signos epigenéticos característicos del ADN fetal (estado de metilación diferencial del ADN), que permitirían detectar marcadores maternos y paternos [10]. Sin embargo, no se dispone aún de métodos de análisis de sangre materna para el diagnóstico prenatal de la EB.

Diagnóstico prenatal: práctica clínica

Desde que se realizara la primera prueba prenatal para el diagnóstico de la EB en 1979 hasta hoy, se han analizado en todo el mundo cientos de biopsias de piel fetal y muestras de vellosidades coriónicas en parejas con riesgo genético de las formas graves de EB. Nuestro grupo, el Genetic Skin Disease Group, del St John's Institute of Dermatology de Londres, ha realizado el diagnóstico prenatal en 281 embarazos en parejas con riesgo de enfermedades cutáneas hereditarias graves, usando para ello diversos métodos. Se han analizado muestras de piel fetal en busca de alteraciones morfológicas y, cuando ha sido posible o factible, de alteraciones inmunohistoquímicas. En las pruebas de análisis del ADN hemos utilizado la secuenciación de nucleótidos, la digestión con enzimas de restricción o, en unos pocos casos, el análisis de ligamiento.

De las 281 pruebas realizadas, 195 fueron de BPF y 86 de MVC, y la mayoría de ellas se realizaron en parejas con riesgo genético de EB (142 y 85 pruebas, respectivamente). De las 195 BPF realizadas, la mayoría se hicieron para la detección de EB (un total de 142 casos: 90 de EB juntural y 49 de EB distrófica), 37 casos de ictiosis (entre ellos 22 pruebas para la ictiosis tipo arlequín) y 12 casos de albinismo oculocutáneo. A principios de la década de 1990, debido a los mayores conocimientos sobre las características genéticas moleculares de las enfermedades cutáneas, el número de análisis de BPF disminuyó considerablemente. Desde 1994, se han realizado 86 pruebas prenatales por análisis del ADN. De ellas, 85 fueron para la EB (46 de EB juntural y 39 de EB distrófica) y una para el síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura facial). Todas las pruebas arrojaron diagnósticos veraces y la tasa de pérdida fetal fue de aproximadamente el 1%, tanto en el caso de las BPF como de las MVC [16].

Por el momento, no se han comunicado casos de DGP satisfactorio para las formas graves de EB. Actualmente, el Genetic Skin Disease Group del St John's Institue of Dermatology, en colaboración con la unidad de DGP de los hospitales Guy y St Thomas' del Sistema Nacional de Salud británico, está realizando el proceso de selección de parejas con riesgo genético de EBDR-HS y EBJ-H para la aplicación de las nuevas pruebas de DGP / DGPH, cuyo uso en el Reino Unido se ha aprobado recientemente.

En general, las pruebas de diagnóstico prenatal han sido muy útiles en casos de personas o parejas con riesgo de tener hijos con enfermedades cutáneas hereditarias graves y, en ausencia de una cura, las pruebas prenatales en combinación con el consejo genético apropiado constituyen pilares importantes de las investigaciones básicas y partes integrales del manejo clínico de estos pacientes.

Bibliografía

1. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S (2003) Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003252
2. Ashton GHS, Eady RAJ, McGrath JA (2000) Prenatal diagnosis for inherited skin disease. Clin Dermatol 18:643–648
3. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, et al (2002) Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study. Prenat Diagn 22:609–615
4. Brady RO, Uhlendorf BW, Jacobson CB (1971) Fabry's disease: antenatal detection. Science 172:174–175
5. Braude P, Pickering S, Flinter F, OgilvieCM(2002) Preimplantation genetic diagnosis. Nat Rev Genet 3:941–953
6. Broen AN, Moum T, Bodtker AS, Ekeberg O (2005) The course of mental health after miscarriage and induced abortion: a longitudinal, five-year follow-up study. BMC Med 3:18
7. Christiano AM, Pulkkinen L, McGrath JA, Kon A, Uitto J (1997) Mutation based prenatal diagnosis of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Prenat Diagn 17:343–354
8. Cleaver JE, Volpe JPG, Charles WC, Thomas GH (1994) Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome. Prenat Diagn 14:921–928
9. Cserhaimi-Friedman PB, Tang Y, Adler A, Krey L, Grifo JA, Christiano AM (2000) Preimplantation genetic diagnosis in two families at risk for recurrence of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 9:290–297
10. Dennis Lo YM, Chiu RW (2007) Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids. Nat Rev Genet 8:71–77
11. Devroey P, Van Steirteghem A (2004) A review of ten years experience of ICSI. Hum Reprod Update 10:19–28
12. Deyback JC, Grandchamp B, Grelier M, et al (1980) Prenatal exclusion of congenital erythropoietic porphyria (Güunther's disease) in a fetus at risk. Hum Genet 53:217–221

13. Dolan CR, Smith LT, Sybert VP (1993) Prenatal detection of epidermolysis bullosa letalis with pyloric atresia in a fetus by abnormal ultrasound and elevated alphafetoprotein. Am J Med Genet 47:395–400
14. Dunnill MG, Rodeck CH, Richards AJ, et al (1995) Use of type VII collagen gene (COL7A1) markers in prenatal diagnosis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Med Genet 32:749–750
15. Eady RA, Gunner DB, Tidman MJ, Nicolaides KH, Rodeck CH (1984) Rapid processing of fetal skin for prenatal diagnosis by light and electron microscopy. J Clin Pathol 37:633–638
16. Fassihi H, Eady RA, Mellerio JE, et al (2006) Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. Br J Dermatol 154:106–113
17. Fassihi H, Grace J, Lashwood A, et al (2006) Preimplantation genetic diagnosis of skin fragility-ectodermal dysplasia syndrome: birth of a healthy baby four years after embryo diagnosis and following two frozen embryo replacement cycles. Br J Dermatol 154:546–550
18. Fassihi H, Renwick PJ, Black C, McGrath JA (2006) Single cell PCR amplification of microsatellites flanking the COL7A1 gene and suitability for preimplantation genetic diagnosis of Hallopeau-Siemens recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Derm Sci 42:241–248
19. Fassihi H, Renwick PJ, Pickering S, Braude P, McGrath JA (2006) Preimplantation genetic diagnosis for inherited skin disorders in the UK: from bench to bedside to birth. Br J Dermatol 155 [Suppl 1]:3–4
20. Fine JD, Holbrook KA, Elias S, Anton-Lamprecht I, Rauskolb R (1990) Applicability of 19-DEJ-1 monoclonal antibody for the prenatal diagnosis or exclusion of junctional epidermolysis bullosa. Prenat Diagn 10:219–229
21. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND (2002) Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. Transfusion 42:1079–1085
22. Gache Y, Chavanas S, Lacour JP, et al (1996) Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. J Clin Invest 97:2289–2298
23. Golbus MS, Sagebiel RW, Filly RA, Gindhart TD, Hall JG (1980) Prenatal diagnosis of congenital bullous ichthyosiform erythroderma (epidermolytic hyperkeratosis) by fetal skin biopsy. N Engl J Med 302:93–95
24. Grace J, El-Toukhy T, Scriven P, et al (2006) Three hundred and thirty cycles of preimplantation genetic diagnosis for serious genetic disease: clinical considerations affecting outcome. BJOG 113:1393–1401
25. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM (1990) Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 344:768–770
26. Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR (1992) Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. N Engl J Med 327:905–909
27. Hardy K, Martin KL, Leese HJ, Winston RM, Handyside AH (1990) Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. Human Reprod 5:708–714
28. Heagerty AHM, Kennedy AR, Gunner DB, Eady RAJ (1986) Rapid prenatal diagnosis and exclusion of epidermolysis bullosa using novel antibody probes. J Invest Dermatol 86:603–605
29. Heagerty AHM, Eady RAJ, Kennedy AR, et al (1987) Rapid prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis using GB3 monoclonal antibody. Br J Dermatol 117:271–275
30. Hellani A, Coskun S, Tbakhi A, Al-Hassan S (2005) Clinical application of multiple displacement amplification in preimplantation genetic diagnosis. Reprod Biomed Online 10:376–380

31. Holbrook KA, Smith LT, Elias S (1993) Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. Arch Dermatol 129:1437–1454
32. Hovnanian A, Hilal L, Blanchet-Bardon C, et al (1995) DNA-based prenatal diagnosis of the Hallopeau Siemens form of recessive epidermolysis bullosa by type VII collagen gene analysis in six pregnancies at risk for recurrence. J Invest Dermatol 104:456–461
33. Irvine AD, McLean WH (2003) The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions. Br J Dermatol 148:1–13
34. Jonkman MF, De Long MC, Heeres K, Sonnenberg A (1992) Expression of integrin alpha6 beta4 in junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 99:489–496
35. Jonkman MF, de Jong MC, Heeres K, et al (1995) 180-kD bullous pemphigoid antigen (BP180) is deficient in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. J Clin Invest 95:1345–1352
36. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 350:485–487
37. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al (2006) Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat Med 12:1397–1402
38. McGrath JA, Dunnill MGS, Christiano AM, et al (1996) First trimester DNA-based exclusion of recessive dystrophic epidermolysis bullosa from chorionic villus sampling. Br J Dermatol 134:734–739
39. Muth C, Exler U, Miny P, HolzgreveW(1989) Psychological adjustment to abortion for genetic indications in the 2nd trimester. Z Geburtshilfe Perinatol 193:96–99
40. Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN (2005) Preimplantation genetic diagnosis – an overview. J Histochem Cytochem 53:255–260
41. Poon LL, Leung TN, Lau TK, LoYM(2000) Presence of fetal RNA in maternal plasma. Clin Chem 46:1832–1834
42. Rayburn WF, LaFerla JJ (1982) Second-trimester pregnancy termination for genetic abnormalities. J Reprod Med 27:584–588
43. Renwick PJ, Trussler J, Ostad-Saffari E, et al (2006) Proof of principle and first cases using preimplantation genetic haplotyping – a paradigm shift for embryro diagnosis. Reprod Biomed Online 13:110–119
44. Renwick PJ, Ogilvie C (2007) Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases: overview and emerging issues. Expert Rev Mol Diagn 7:33–43
45. Rodeck CH, Eady RAJ, GosdenCM(1980) Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis. Lancet 1:949–952
46. Rodeck CH, Nicolaides KH (1983) Fetoscopy and fetal tissue sampling. Br Med Bull 39:332–337
47. Sermon KD, Michiels A, Harton G, et al (2007)ESHREPGDConsortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. Hum Reprod 22:323–336
48. Shimizu A, Akiyama M, Ishiko A, Yoshiike T, Suzumori K, ShimizuH(2005) Prenatal exclusion of harlequin ichthyosis: potential pitfalls in the timing of the fetal skin biopsy. Br J Dermatol 153:811–814
49. Thornhill AR, Pickering SJ, Whittock NV, et al (2000) Preimplantation genetic diagnosis of compound heterozygous mutations leading to ablation of plakophilin-1 (PKP1) and resulting in skin fragility ectodermal dysplasia syndrome: a case report. Prenat Diagn 20:1055–1062
50. Uitto J, Pfendner E, JacksonLC(2003) Probing the fetal genome: progress towards noninvasive prenatal diagnosis. Trends Mol Med 9:339–343

51. Vailly J, Pulkkinen L, Miquel C, et al (1995) Identification of a homozygous onebasepair deletion in exon 14 of the LAMB3 gene in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa and prenatal diagnosis in a family at risk for recurrence. J Invest Dermatol 104:462–466
52. Yacoub T, Campbell CA, Gordon YB, Kirby JD, Kitau MJ (1979) Maternal serum and amniotic fluid concentrations of alphafetoprotein in epidermolysis bullosa simplex. Br Med J 1:307

1.4.3 Consejo genético

Johann Bauer

Recopilar la información

En el momento de la remisión a consulta para consejo genético, se establece una atmósfera de la que depende el éxito o el fracaso del consejo. Aparte del diagnóstico prenatal, la mayoría de las familias no conocen otros servicios de consejo genético. Éstos podrían confirmar los temores de una familia que ya supone un diagnóstico específico, del tipo de la epidermólisis bullosa. Además, la remisión hace que se tema no sólo por la familia inicial afectada por EB, sino también por otros miembros de la familia más lejanos. Por tanto, en este momento se establecen los cimientos de una futura comunicación basada en la confianza.

En primer lugar, debe determinarse hasta qué punto la familia comprende la razón de la remisión a consulta. ¿Qué les ha explicado su médico sobre las inquietudes que tienen? ¿Se ha mencionado el posible diagnóstico de EB? A menos que el diagnóstico de EB esté claramente demostrado en el momento de la remisión, sería conveniente dejar algún margen de esperanza de que la valoración genética podría devolverles la tranquilidad.

La valoración adecuada en el momento de la remisión puede facilitar el discernimiento del caso. ¿Cuál es el grado de preocupación de la familia? Cuando los familiares están aterrados por la EB o existe algún problema médico que requiera una valoración inmediata, la consulta debe programarse cuanto antes. En otros casos, el consejo sería más eficaz si la cita se pospone hasta que se obtengan los resultados de la cartografía antigénica o los análisis de mutaciones de los miembros afectados de la familia. Asimismo, algunas cuestiones que se hacen evidentes durante el primer contacto telefónico podrían indicar que la consulta debiera programarse para

cuando puedan estar presentes determinados miembros del equipo multidisciplinario (p. ej.: la enfermera especializada en EB, el psicólogo del niño, el asistente social).

El primer contacto telefónico puede ser la ocasión para captar a los miembros de la familia probando como participantes activos en el proceso de asesoramiento. No obstante, es una dificultad común de las conversaciones telefónicas el que, a pesar de que se explique claramente que el consejo genético no tendrá lugar hasta la consulta como tal, los familiares soliciten al asesor que les brinde más información de lo que sería apropiado ofrecer en ese momento.

Durante la primera consulta es importante presentar a todas las personas que se relacionarán con la familia y definir la función de cada uno de ellos en la valoración. Esto debe hacerse en cualquier interconsulta médica, pero es especialmente importante en las de genética. Por lo general, las familias acuden desinformadas sobre lo que ocurrirá. A causa de la naturaleza extremadamente íntima y potencialmente estigmatizadora de la EB, incluso las personas que ya se han sometido a una valoración de genética, podrían sentirse reacios a compartir esta experiencia con sus amigos, de modo que rara vez saben qué esperar.

Los primeros contactos telefónicos con frecuencia se establecen sólo con uno de los miembros de la familia probando, pero esta primera persona probablemente involucrará a otros miembros de la familia. Es necesario preguntar a cada una de estas personas en qué medida los miembros de la familia entienden las razones de la remisión, para establecer una buena disposición para el consejo y a la vez para aprovechar la oportunidad de conocer la dinámica familiar.

Valoración del riesgo

Uno de los principales propósitos de la obtención del diagnóstico exacto de una enfermedad genética es determinar el riesgo genético para los futuros hijos. Las familias por lo general están preocupadas sobre el por qué ocurrió la EB, si podría ocurrir nuevamente y en quién (hermanos sanos), y si sería más o menos grave. En el caso de las formas recesivas de EB, para las cuales existen pruebas de detección de portadores exactas y fiables, este ejercicio es bastante simple. Por ejemplo, en la EBDR la frecuencia de portadores de mutaciones en el gen COL7A1 en la población de los Estados Unidos se calculó en 1:350 [3]. La valoración del riesgo también es fácil en las variantes dominantes de EB, como la EBS y las formas de EB distrófica heredadas de forma dominante (Fig. 1.4.3-1, prototipos de árboles genealógicos). En las parejas en las que sólo uno de los padres está afectado, existe un riesgo del 50% de tener otro hijo con EB dominante. Sin embargo, en casos excepcionales esto se complica por la presencia de cuestiones que inducen a confusión, como el mosaicismo somático o de la línea germinal (Cap. 1.4.2.2), el inicio en edades tardías [2], la isodisomía uniparental (Fig. 1.4.2.1) [4] o nuevas mutaciones. Además, los riesgos de portadores estimados a partir

a

Herencia autosómica recesiva
p. ej.: en la epidermólisis bullosa juntural de Herlitz

b

Herencia autosómica dominante
p. ej.: en la epidermólisis bullosa distrófica dominante

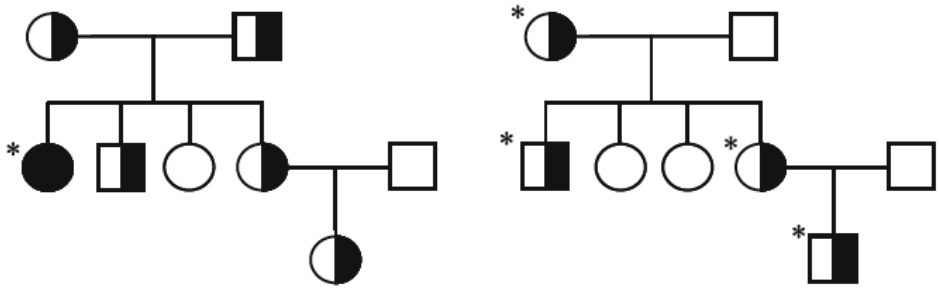


Fig. 1.4.3-1. Prototipos de árboles genealógicos, de **a)** herencia autosómica recesiva y **b)** herencia autosómica dominante. El asterisco (*) denota la enfermedad fenotípica.

del árbol genealógico se deben modificar teniendo en cuenta factores como el número de individuos sanos y la sensibilidad de los análisis de mutaciones.

La percepción de riesgo de la familia (más que el riesgo calculado) determinará el curso de los acontecimientos. Las posibilidades se perciben de forma dualista: algo ocurrirá o no ocurrirá. Cuando un miembro de una familia en la que hay un niño con EBDR es portador de una mutación, existe menos del 0,1% de riesgo de recurrencia (según los datos de los EE. UU.), si ella o él encuentran una pareja fuera de la actual familia. Sin embargo, existe la tendencia de que estas personas consideren que «si ocurrió una vez, puede ocurrir nuevamente». Para tranquilizar a estos pacientes y para evitar errores fatales en el consejo, realizamos la secuenciación de genes específicos del miembro de la pareja que sea portador de mutaciones y en cuya familia haya un miembro que padezca EB autosómica recesiva grave [1].

Las percepciones de riesgo no sólo están influenciadas por el hecho de que la EB haya ocurrido ya en la familia, sino también por las experiencias de la familia con la EB y sus problemas asociados. Una mujer que ha pasado años preocupada por un hermano que finalmente fallece a causa de EBDR, tras sufrir un carcinoma epidermoide progresivo, tendrá sentimientos diferentes sobre la enfermedad que los que podría tener una mujer con un hermano que padece EBDD leve.

A veces las familias acuden a la cita con una idea preconcebida del riesgo. Si las estimaciones del asesor genético difieren de ello, las reacciones pueden ser imprevistas: «¿sólo

50:50?» o «¿del 0,1%?» En esa situación, el asesor no puede permitir que su propia percepción de las consecuencias de la EB afecte a la forma en que se comunica esta información. Por consiguiente, sería sensato evitar afirmaciones cualitativas de que el riesgo es «elevado» o «bajo». Por otra parte, la valoración del riesgo tiene que realizarse de forma comprensible. Para los legos en la materia, los porcentajes y las probabilidades suelen ser completamente incomprensibles. A veces a la gente le resulta muy difícil interpretar los números con que se expresa el riesgo; p. ej., 1/400 parece ser más elevado que 1/200 pues el denominador es mayor. También debe mencionarse la posibilidad de un resultado positivo en un embarazo. Por ejemplo, «existe un 25% (o 1 de 4) posibilidades de que el niño tenga EBJ-Hertliz, pero un 75% (o 3 de 4) de que no esté afectado».

Proporcionar información

Estimar los riesgos y ayudar a nuestros pacientes a interpretar esta información es una tarea importante del consejo, pero constituye sólo una pequeña parte de la información que se brinda. La familia puede preguntar sobre la EB ya conocida en otro miembro de la familia o si la EB depende de la edad, la raza, la exposición a un posible teratógeno o a un mutágeno, o de una enfermedad materna. Por lo general, preguntan sobre los métodos de diagnóstico o de detección de portadores y por las limitaciones y posibles complicaciones de estas pruebas. Además, desearán comprender las bases genéticas de la EB y saber quiénes están en riesgo. Sin duda desearán conocer todo sobre el tratamiento médico, el desarrollo escolar en la infancia o los recursos de apoyo social o económico que existen. Por consiguiente, el consejero orientará a las familias analizando también cuestiones que no son ni médicas ni genéticas. En muchos países estas cuestiones se tratan también con apoyo legal o de asociaciones de pacientes, principalmente la asociación DEBRA (*Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association*), que contribuyen con servicios clínicos para los pacientes y las familias y, en algunos casos, subvencionan investigaciones médicas y científicas.

Explicar las cuestiones genéticas de la EB (por qué ocurrió la EB, las probabilidades de recurrencia o cómo se realiza una prueba genética) significa exponer a las familias a una enorme cantidad de conocimiento genético. La utilización de esquemas y medios visuales en los que se empleen objetos comunes, puede facilitar la comprensión de conceptos difíciles. Por otra parte, es importante que la «clase de genética» no sea más importante que la propia sesión de consejo genético.

Puesto que se utiliza terminología médica, sería recomendable escribir las palabras clave a los pacientes. Términos comunes para el genetista (como el término *mutación*) aterrorizan a los pacientes. Es recomendable pedirles que resuman lo que conocen sobre la EB de las consultas anteriores, para determinar qué aspectos de la información son los más útiles.

Al finalizar la valoración genética, las familias reciben una carta en la que se resumen los datos relevantes para el diagnóstico y se revisa la información comentada sobre la etiología, la patogenia, el pronóstico o el riesgo genético. Esta carta proporciona a los pacientes un informe de la consulta. El envío de dicha carta también brinda otra oportunidad para identificar posibles deficiencias en la interacción. Si no existe intención de ver nuevamente a la familia, la carta debe señalar que la familia debe mantenerse informada sobre los avances relativos a la EB, a través de los grupos de pacientes o Internet. Es importante indicarles los sitios web fiables, pues lamentablemente existen en Internet muchas páginas con información inexacta o falsa. El contenido de las cartas sobre las consultas también puede proporcionar cierta protección médico-legal al genetista: en ella se confirma por escrito lo hecho y lo dicho.

Psicología del consejo

La información sobre la EB se experimenta también de forma emocional y personalizada. La edad del paciente y su estado psicológico determinarán no sólo qué asuntos están preparados para escuchar, sino también en qué medida están dispuestos a aceptarlos. Por consiguiente, durante todo el proceso del consejo genético debe valorarse la repercusión psicosocial de la información.

La mayoría de los pacientes que buscan consejo genético desean información sobre cuestiones genéticas, pero no psicoterapia. Por otro lado, el proceso se acompaña de numerosos retos psicológicos excepcionales. A los pacientes se les pide que tomen decisiones con consecuencias de gran alcance y tienen, además, que hacer frente a la amenaza de la EB. Es necesario que el asesor genético comprenda las reacciones emocionales habituales ante estas situaciones difíciles, y pueda distinguir entre reacciones normales y respuestas derivadas de afecciones psicológicas.

Ayudar en la toma de decisiones

Durante el consejo genético por EB, es posible que los pacientes necesiten tomar decisiones sobre cuestiones como las opciones de pruebas diagnósticas, la continuación del embarazo, el lugar del tratamiento de un niño gravemente afectado, las alternativas reproductivas y las intervenciones médicas o quirúrgicas. Para hacerlo, necesitan comprender la información importante también en el nivel emocional, para poder relacionarla con su propia situación. El asesor describe distintas alternativas para investigar cómo se sentiría cada miembro de la familia con una decisión específica. Por ejemplo, se podrían analizar todas las posibles alternativas para otro embarazo en una familia que ya tiene un niño que padece EBJ-Herlitz. Aquí las opciones irían desde realizar el diagnóstico genético preimplantacional (en algunos países), al diagnóstico prenatal, la adopción o ninguna de ellas.

Se produce una situación crítica cuando distintos miembros de la familia, por lo general el marido o la esposa, tienen opiniones marcadamente diferentes, que implican decisiones incompatibles. Por ejemplo, uno puede preferir la adopción mientras que el otro desea el diagnóstico prenatal. En esa situación, el asesor debe encontrar cuál de las alternativas sería más compatible con lo que ellos desean.

Apoyo continuado

Apoyo del asesor genético

El consejo genético puede ayudar a los pacientes a comprender sus emociones y qué las provoca, y sirve de consuelo a las familias. Es recomendable que el asesor prepare a las familias sobre las posibles respuestas que podrían recibir**,** y de esta forma evite daños adicionales que podrían ocurrir ante respuestas inesperadas. Esta participación profesional suele tranquilizar al paciente con respecto a que él o ella no es una «mala persona» por esto que ha ocurrido. Uno debe mantenerse involucrado a lo largo del tiempo, para apoyar los comportamientos que potencian la autoestima de sus pacientes. Esta participación también puede ayudar a los pacientes a descubrir y cultivar otras fuentes de apoyo de las cuales aún no tienen conocimiento.

Grupos de apoyo

DEBRA, asociación de pacientes que padecen EB, es de valor inestimable para el profesional que atiende a familias con EB. DEBRA proporciona el apoyo de otras personas que se encuentran en la misma situación, lleva a cabo campañas de promoción, organiza grupos de presión, ofrece educación pública y profesional y subvenciona investigaciones. Para las familias que tienen hijos con EB es de gran importancia el demostrar a otras familias afectadas que no están solas y que otras personas han afrontado los mismos problemas a los que ellos se enfrentan. Los grupos locales de DEBRA constituyen una oportunidad para individuos o familias que tienen las mismas afecciones, de conocer a otros semejantes. Las actividades varían desde psicoterapias de grupo conducidas por un profesional y conferencias educativas realizadas por especialistas médicos, hasta reuniones sociales o para recaudación de fondos. Algunos grupos de DEBRA de ámbito nacional, también desempeñan una importante función de asesoría a sus gobiernos y organismos sanitarios sobre las numerosas necesidades de los pacientes con EB y sobre los mejores destinos para financiaciones nacionales adicionales. La mayoría de los grupos DEBRA tienen páginas en Internet que contienen informaciones útiles para el paciente, sobre los diversos tipos de la enfermedad, recomendaciones básicas prácticas para el cuidado de las heridas, programación de reuniones locales de interés para los pacientes y sus familias, resúmenes de estudios de investigación clínica y básica recientes, y enlaces a otros recursos de información que merece la pena consultar. Algunos sitios

incluso contienen «espacios de charla» para los pacientes y sus familias. Con frecuencia las familias encuentran por sí solas estos sitios antes de su primera consulta con el genetista, de modo que el asesor debería conocer de antemano el material que contienen.

Es útil preparar al paciente y a su familia para el hecho de que puedan encontrar otros individuos que padezcan EB pero tengan diagnósticos diferentes o hayan experimentado complicaciones trágicas que son muy atípicas o infrecuentes. También es preciso tranquilizarles (por ejemplo cuando el niño padece EBS) acerca de que algunas características que ellos puedan advertir en otros pacientes con EB (p. j.: el uso de silla de ruedas, neoplasias cutáneas, sindactilia en los pacientes con EBD) no guardan relación con su caso específico.

También es posible que los padres de un niño recién diagnosticado con EB se sientan abrumados al ser visitados por miembros de grupos de apoyo, cuyo entusiasmo y puntos de vista positivos sobre la EB no son compatibles con la conmoción que la pareja ha experimentado recientemente.

Los grupos de apoyo son recursos valiosos para los pacientes, y la colaboración con ellos es también útil para el profesional. Las familias con frecuencia ven la participación de los profesionales sanitarios que los atienden como una señal de compromiso, que aumenta la confianza y el respeto mutuos. El escuchar a los pacientes afectados de EB y a sus familias hablar sobre los retos y los logros a los que se enfrentan en la escuela, el transporte, las compañías de seguro médico o las relaciones interpersonales en la vida diaria, se brinda al profesional una visión más amplia, no limitada exclusivamente al ámbito médico. El genetista que tiene un conocimiento holístico de la EB será más sensible a las cuestiones psicológicas y sociales asociadas y, por tanto, podrá ayudar mejor a los pacientes y a sus familias a buscar y recibir la mejor atención posible.

Bibliografía

1. Klausseger A, Pulkkinen L, Pohla-Gubo G, et al (2001) Is screening of the candidate gene necessary in unrelated partners of members of families with Herlitz junctional epidermolysis bullosa? J Invest Dermatol 116:474–475
2. McLean WHI, Pulkkinen L, Smith FJD, et al (1996) Loss of plectin (HD-1) causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization. Genes Develop 10:1724–1735
3. Pfendner E, Uitto J, Fine J-D (2001) Epidermolysis bullosa carrier frequencies in the US population. J Invest Dermatol 116:483–484
4. Takizawa Y, Pulkkinen L, Chao SC, et al (2000) Mutation report: complete paternal uniparental isodisomy of chromosome 1: a novel mechanism for Herlitz junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 115:307–311

2. Manifestaciones clínicas y complicaciones

2.1 Cutáneas

2.1.1 Manifestaciones cutáneas generales

Jo-David Fine

Signos cutáneos en la EB

Lesiones primarias

El rasgo distintivo de la EB hereditaria es la fragilidad mecánica, que invariablemente está asociada a la aparición de erosiones en la piel y en las mucosas. En la mayoría de las formas de EB, las erosiones van precedidas por ampollas tensas, la mayoría de las cuales están rellenas con un exudado transparente e incoloro. A veces estas ampollas son hemorrágicas, especialmente en el subtipo Ogna de EBS, bastante raro. Recientemente se han descrito subtipos poco frecuentes de EB caracterizados por la presencia de un despegamiento en de la porción superior de la epidermis («subtipos de EBS suprabasal»), entre los que se encuentran la EBS superficial [3], la EBS acantolítica letal [6] y la carencia de placofilina-1 [7]. En ellos las ampollas intactas por lo general no son clínicamente evidentes, lo cual suele dificultar el diagnóstico basado exclusivamente en los signos cutáneos.

Un rasgo característico del subtipo Dowling-Meara de EBS generalizada es la presencia de vesículas o pequeñas ampollas agrupadas en una distribución en forma de arco o «herpetiforme» –de ahí el nombre de «EB herpetiforme»– que originalmente se utilizó para designar esta entidad. Es importante señalar que esta configuración de las lesiones se observa mejor cuando las manifestaciones clínicas son relativamente leves, y puede ser menos obvia cuando éstas se exacerban.

Otros signos cutáneos *primarios* (Cap. 1.2) que podrían observarse en la EB hereditaria comprenden quistes miliares, distrofia o ausencia de las uñas, alopecia, tejido de granulación profuso, aplasia cutánea congénita, queratodermia palmoplantar, pigmentación moteada y nevos de EB (Cap. 2.1.2).

Los quistes miliares son diminutas pápulas blancas firmes que suelen aparecer sobre la piel de aspecto normal, en zonas donde antes hubo ampollas y erosiones o dentro de cicatrices cutáneas más antiguas. Los quistes miliares son más frecuentes en la EBD y menos frecuentes en la EBJ, pero también pueden encontrarse en la EBS, especialmente en los subtipos generalizados, más graves.

Las uñas pueden engrosarse y adquirir un aspecto amarillento, con surcos longitudinales en la placa ungueal. En algunos casos, la curvatura de la uña se vuelve anómalamente convexa, y en la EBS-Ogna es característico que las uñas se curven y deformen marcadamente, y finalmente se asemejen a un cuerno de carnero («onicogrifosis»). Con el tiempo, muchas de estas uñas distróficas suelen desprenderse, especialmente en los pacientes con EBJ y EBD, con la consiguiente atrofia, deformidad cicatricial del lecho ungueal y anoniquia.

El exceso de tejido de granulación (ETG), consistente en la presencia de placas húmedas, rojas, friables y con tendencia a sangrar, es un signo casi patognomónico del subtipo de EBJ de Herlitz. Suele tener una presentación bilateral y simétrica periorificial, y en ocasiones produce la oclusión total de las ventanas nasales. Otras zonas corporales que se afectan habitualmente son la base del cuello, las axilas, los bordes ungueales proximales y la zona lumbosacra. Con menos frecuencia, también pueden aparecer en la luz de la porción superior de la garganta. No obstante, otras lesiones solitarias pero de apariencia similar pueden ser, en cambio, carcinomas espinocelulares, lo cual indica la necesidad de una exploración más rigurosa y, cuando esté indicada, de una biopsia cutánea, especialmente cuando las lesiones de este tipo aparecen en pacientes con EBDR.

En los subtipos más generalizados de EB, especialmente en la EBJ-nHS y la EBDR-HS, es posible observar alopecia del cuero cabelludo, localizada o difusa. En algunos pacientes, ésta podría estar asociada a una excesiva formación de cicatrices.

La EB hereditaria puede ir asociada una aplasia cutánea congénita (ACC), combinación que ha sido denominada síndrome de Bart [1]. Aunque más tarde se probó que la familia descrita originalmente tenía EBDD, ahora se sabe que el síndrome de Bart puede también presentarse en pacientes con EBS, EBJ y EBDR. Cuando la ACC aparece asociada a la EB, se caracteriza por la presencia de parches rojos, angulados o en forma de llama, bien delimitados y cóncavos. Al nacer, algunas de estas zonas podrían estar en carne viva, cubiertas con erosiones superficiales (Fig. 2.1.1-1). Aparecen siempre en las manos, los pies (Fig. 2.1.1-2), las muñecas o los tobillos, y por lo general son unilaterales, aunque en raras ocasiones son bilaterales o están distribuidas de forma más difusa.

Las lesiones «albopapuloides», que son grupos de pequeñas pápulas hipopigmentadas, fueron en su día consideradas el rasgo distintivo de uno de los dos principales subtipos

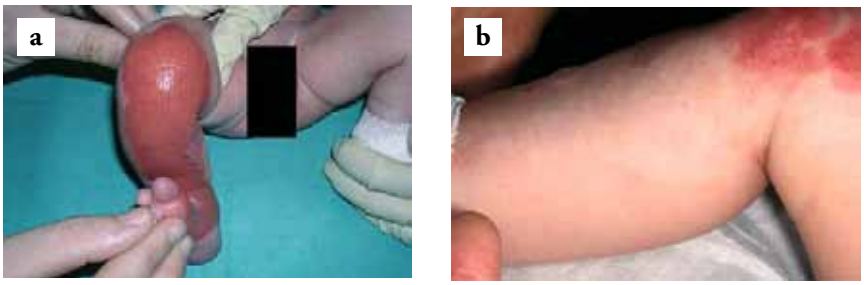


Fig. 2.1.1-1. a) Aplasia cutánea congénita (ACC) al nacer**. b)** Deformidad cicatricial muy fina después de la ACC; en la rodilla, nuevas lesiones de EB.

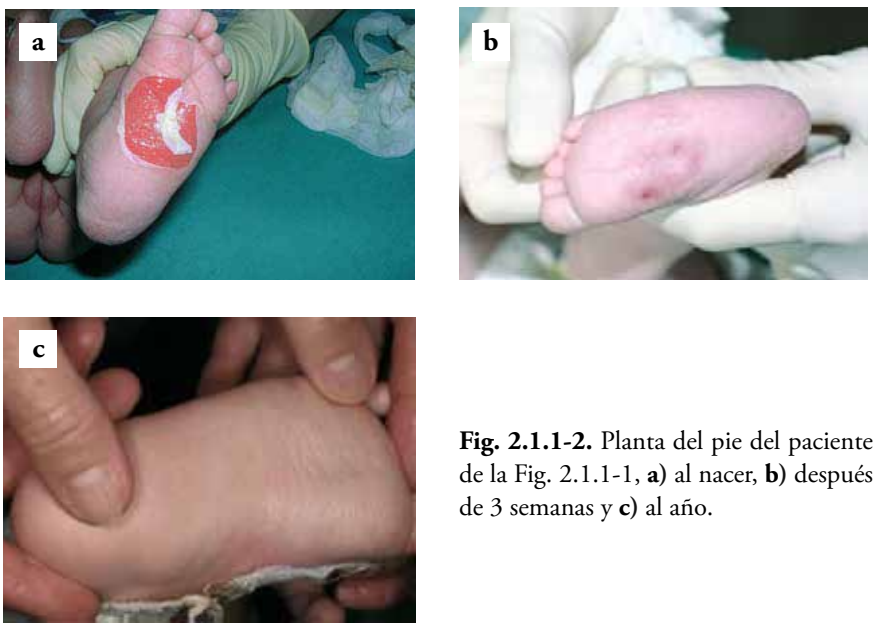


Fig. 2.1.1-2. Planta del pie del paciente de la Fig. 2.1.1-1, **a)** al nacer, **b)** después de 3 semanas y **c)** al año.

de EBDD generalizada, el denominado subtipo de Pasini. Estas lesiones por lo general aparecen en la región lumbar y su hallazgo ya no se considera útil desde el punto de vista diagnóstico, pues se han observado lesiones similares o idénticas en otras formas de EB. Además, no se observan en todos los miembros afectados de una misma familia, ni existen pruebas de que los resultados del análisis molecular en la EBDD de Pasini difieran de los que se encuentran en los pacientes con EBDD sin lesiones albopapuloides (EBDD, subtipo Cockayne-Touraine). Por estas razones, ambos epónimos, Pasini y Cockayne-Touraine, se eliminaron del sistema de clasificación que se utiliza en la actualidad para el diagnóstico de la EB.

Con el tiempo, es posible que aparezcan queratodermias en las palmas de las manos y en las plantas de los pies de algunos pacientes con EBS, que son lesiones callosas localizadas o difusas. La queratodermia confluente es un rasgo típico de la EBS-DM, pero podría no aparecer hasta el final de la infancia o principios de la adolescencia.

La hiperpigmentación moteada o reticulada es la manifestación cutánea patognomónica de un subtipo infrecuente de EBS, descriptivamente denominado EBS con pigmentación moteada (EBS-PM). Es de especial interés que esta variante particular de EBS tiene un genotipo inconfundible. Las lesiones normalmente están presentes en la primera infancia, pero en la vida adulta suelen ser menos definidas o incluso imperceptibles.

En la familia tirolesa originalmente descrita, integrada por cuatro pacientes con EBAGB (EBJ-nH) [5], algunos integrantes también tenían múltiples angiofibromas (especialmente en el tronco), hiperplasia sebácea extensa y delgadas cicatrices estrelladas (Figs. 2.1.1-3, -4, y -5). En otro paciente alemán con EBDR generalizada grave, que fue recientemente valorado, se observaron también múltiples angiomas (Hintner, observación personal, 2008) (Fig. 2.1.1-6).

Los nevos de la EB se suelen presentar como parches de gran tamaño, con bordes irregulares y grados variables de hiperpigmentación marrón. Se describen de forma mucho más detallada en el Capítulo 2.1.2.

Fig. 2.1.1-3. Angiofibromas múltiples en un paciente con EBJ-nH, **a)** en la mano y **b)** en la pierna.

Fig. 2.1.1-4. Izquieda, hiperplasia de las glándulas sebáceas en un paciente con EBJ-nH.

Fig. 2.1.1-5. Derecha, catrices estrelladas en un paciente con EBJ-nH.

Lesiones secundarias

Algunos de los signos cutáneos secundarios en la EB son atrofia, formación de cicatrices, anomalías de la pigmentación, formación de membranas y contracturas.

La atrofia se observa casi exclusivamente en los pacientes con EBJ y EBD. En un tiempo, se consideró que ésta ocurría en la EBJ cuando no existía cicatrización previa, de ahí la antigua denominación de «*EB atrophicans*» para la EBJ. Ahora se considera que al menos la mayoría de estas zonas atróficas, si no todas, han estado precedidas de ampollas, incluso en el período intrauterino, y que están asociadas a la formación de cicatrices.

La formación de cicatrices es un rasgo característico de la EBJ y la EBD y, aunque con menos frecuencia, también es posible observar cicatrización focal en los subtipos más graves de EBS. La formación de cicatrices se asocia con mayor frecuencia a atrofia cutánea, aunque también es posible encontrar cicatrices engrosadas (hipertróficas) en algunos pacientes con EBD, especialmente en los que padecen EBDD generalizada.

En muchos subtipos de EB puede aparecer despigmentación secundaria a ampollas extensas y, a veces, a cicatrices. Las zonas afectadas pueden estar hiperpigmentadas, hipopigmentadas o despigmentadas (vitíligo) (Fig. 1.2-7f).

La sindactilia y las contracturas se describen en el Capítulo 2.2.5. Se considera que éstas son secundarias a ampollas crónicas entre los dedos de las manos y los pies, y que son reflejo de una formación de cicatrices intradérmicas. Sin embargo, también es posible que

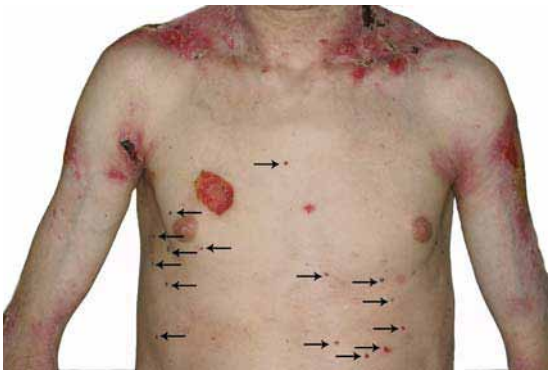


Fig. 2.1.1-6. Angiomas múltiples *(flechas)* en un paciente con EBDR-HS.

la aparición de vesículas microscópicas, en ausencia de ampollas manifiestas, sea suficiente para causar la formación precoz de membranas interdigitales en algunos pacientes. La sindactilia se observa con más frecuencia en la EBD, aunque ocasionalmente aparece también en la EBJ. Las contracturas más centrales (por ejemplo, en los huecos axilares) se observan comúnmente en la EBJ-H y la EBDR-HS, y se producen como resultado de formaciones repetidas de ampollas, erosiones y deformidad cicatricial en la piel.

Distribución de las lesiones cutáneas

Los subtipos de EB por lo general se clasifican en generalizados y localizados, dependiendo de la extensión de la afectación cutánea. Si bien la distribución de las lesiones es un signo pronóstico útil en los últimos años de la niñez, en la primera infancia podría ser difícil de determinar, pues la fragilidad de la piel es mayor y las ampollas por lo general están mucho más diseminadas. En algunos subtipos infrecuentes o raros de EB, por ejemplo la EBDR-I y la EBDR centrípeta, la singular distribución de las lesiones podría no ser evidente al menos hasta el primer año de la vida, lo cual haría pensar equivocadamente en una forma más generalizada de EB. Asimismo, algunos subtipos de EB tradicionalmente considerados de tipo localizado, por ejemplo la EBS Weber-Cockayne, podrían en cambio estar asociados a ampollas extensas y generalizadas, secundarias a traumatismos importantes de la piel.

Utilidad diagnóstica de los signos cutáneos en la EB

En general, es más probable que los pacientes que no tienen deformidad cicatricial, distrofia ungueal, atrofia y quistes miliares, tengan EBS. De forma análoga, los pacientes que presentan ampollas herpetiformes o abundante tejido de granulación, probablemente padecen EBS-

DM o EBJ-H, respectivamente. No obstante, hay muchas razones por las que es conveniente actuar con cautela a la hora de establecer el diagnóstico sólo por la presencia de dichos signos, sin haber confirmado la presencia de al menos uno de los principales tipos de EB en el paciente mediante pruebas de antígenos, de microscopia electrónica, y moleculares. En primer lugar, cuando el Registro Nacional Estadounidense de EB (American National EB Registry, NEBR) realizó estudios de sensibilidad y especificidad en 1700 pacientes consecutivos, ninguna manifestación aislada (excepto el ETG) o combinación de hasta tres de estos signos, alcanzó grados de sensibilidad y especificidad de al menos el 90% para ambos parámetros. Esto indica que el empleo incluso de combinaciones de signos cutáneos como marcadores diagnósticos indirectos de EB puede ofrecer resultados equívocos [4]. Similares resultados se obtuvieron cuando se utilizó una técnica analítica computarizada repetitiva, conocida como CART (Classification and Regression Tree analysis, 'árboles de clasificación y regresión') [2]. En segundo lugar, se sabe que algunas de estas manifestaciones cutáneas, especialmente los quistes miliares, la distrofia ungueal, la formación de cicatrices, el ETG y la sindactilia, pueden no ser evidentes en la primera infancia, cuando más se busca un diagnóstico exacto [4]. Además, algunas manifestaciones, como las ampollas herpetiformes, pueden ser relativamente transitorias o inconstantes. Otras, como el ETG y la queratodermia, pueden no aparecer hasta al menos el primer año de la vida o la primera infancia, respectivamente. Asimismo, algunas manifestaciones, como el ETG, pueden desaparecer de forma espontánea a mediados de la vida adulta, si es que los pacientes sobreviven hasta esta edad.

Bibliografía

1. Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE , LynchTW(1966) Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. A new syndrome. Arch Dermatol 93:296–304
2. Fine J-D, Johnson LB, Tien H, et al (1994) Classification and regression tree (CART) statistical technique for diagnosis of major types of inherited epidermolysis bullosa (EB) – a split sample analysis of the National EB Registry dataset (abstract). J Invest Dermatol 103:846
3. Fine JD, Johnson L , Wright T (1989) Epidermolysis bullosa simplex superficialis: a new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. Arch Dermatol 125:633–638
4. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Cutaneous and skin-associated musculoskeletal manifestations of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa Registry experience. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
5. Hintner H , Wolff K (1982) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 118:375–384
6. Jonkman MF, Pasmooij AM, Pasmans SG, et al (2005) Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. Am J Hum Genet 77:653–660
7. McGrath JA, McMillan JR, Shemano CS, et al (1997) Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. Nat Genet 17:240–244

2.1.2 Nevos de la epidermólisis bullosa

Christoph M. Lanschuetzer

Los nevos de la epidermólisis bullosa (nevos de la EB) son lesiones melanocíticas muy dinámicas, grandes, eruptivas, asimétricas, a menudo pigmentadas irregularmente y con bordes bien delimitados, que frecuentemente aparecen en zonas de ampollas previas en pacientes que padecen formas de epidermólisis bullosa (EB) de tipo hereditario [2, 9] (Fig. 2.1.2-1). Inicialmente, estos nevos se consideraban específicos de la EB juntural no Herlitz (EBJ-nH), antes denominada epidermólisis bullosa atrófica generalizada benigna (EBAGB) [5, 10]. Hoy se acepta que la aparición de los nevos de la EB es un fenómeno frecuente en los pacientes que padecen cualquiera de las formas de EB hereditaria recesiva, e infrecuente en las formas hereditarias dominantes. Estas especiales lesiones pigmentadas siguen el mismo curso que la mayoría de los nevos melanocíticos adquiridos. Van apareciendo progresivamente durante el primero y segundo decenios de la vida, inicialmente como lesiones planas oscuras que crecen en dirección horizontal, y más tarde, mientras adquieren componentes dérmicos y pierden pigmento, presentan zonas cubiertas de pápulas que confieren a los nevos un aspecto áspero [9] (Fig. 2.1.2-2).

Se considera que los nevos melanocíticos son proliferaciones hamartomatosas benignas de melanocitos. Pueden ser clínicamente importantes, pues son marcadores de riesgo, simuladores y potenciales precursores de un melanoma maligno [6]. Para diferenciar las lesiones benignas de las malignas se han establecido criterios clínicos (regla ABCD), que se basan en la presencia de asimetría, bordes irregulares, color variable y diámetro mayor de 6 mm [8]. Los nevos de la EB resultan altamente sospechosos de ser melanomas cutáneos si uno aplica la regla ABCD [2, 13, 14]. Por otra parte, el crecimiento continuo (¡durante años!) y a veces explosivo de estas lesiones, y la aparición de lesiones satélite, refuerza la impresión de malignidad [13] (Fig. 2.1.2-3). Controles periódicos (al menos una vez al año), repetidas biopsias y a veces, la escisión total de las lesiones, son a menudo la consecuencia.

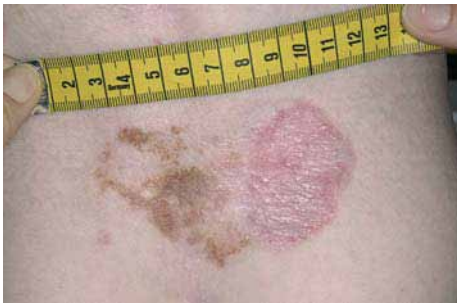


Fig. 2.1.2-1. Nevos de EB policíclicos típicos, con pigmentación periférica acentuada en el contorno de ampollas previas. La combinación de éstos con la atrofia asociada (¡y también con la forma de las ampollas!) simula el contorno de una mariposa, que coincide con el símbolo de varias organizaciones pertenecientes a DEBRA.

Desde el punto de vista histopatológico, estos preocupantes lunares la mayoría de las veces tienen las características de los nevocitos de los nevos comunes, aunque a veces presentan rasgos que simulan malignidad, similares a los que se observan en los nevos persistentes o seudomelanomas, que son lesiones melanocíticas benignas en las que se han producido traumatismos (Fig. 2.1.2-4) [2].

Con respecto a la patogenia de los nevos de la EB, se ha demostrado en el estudio histopatológico de un corte histológico realizado en un nevo de EB de un paciente con EB juntural, que los melanocitos probablemente procedentes de nevos incipientes o nidos subclínicos de nevocitos se encuentran «flotando libremente» en la cavidad de la ampolla (producida por el traumatismo de la biopsia) (Fig. 2.1.2-5). Además, pudimos demostrar la presencia de dos células melanocíticas en una muestra preparada con citocentrifugado

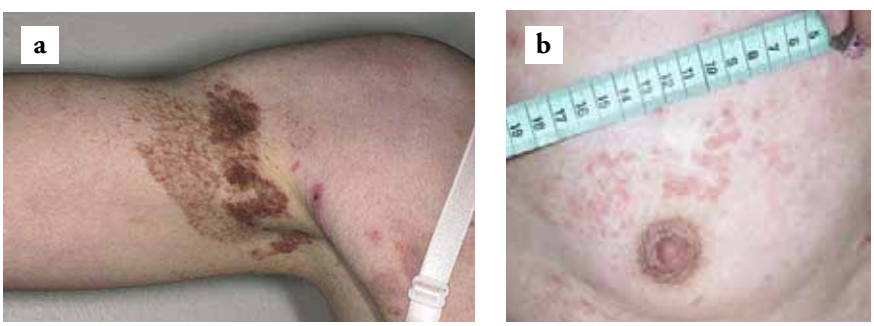


Fig. 2.1.2-2. a) Nevo típico de EB, de gran tamaño, policíclico, con porciones papulosas oscuras y porciones planas punteadas, en el brazo de un paciente de 14 años con EBJ-nH. Nevo de EB no pigmentado de aspecto áspero, en el tórax de un paciente de 65 años con EBJ-nH.

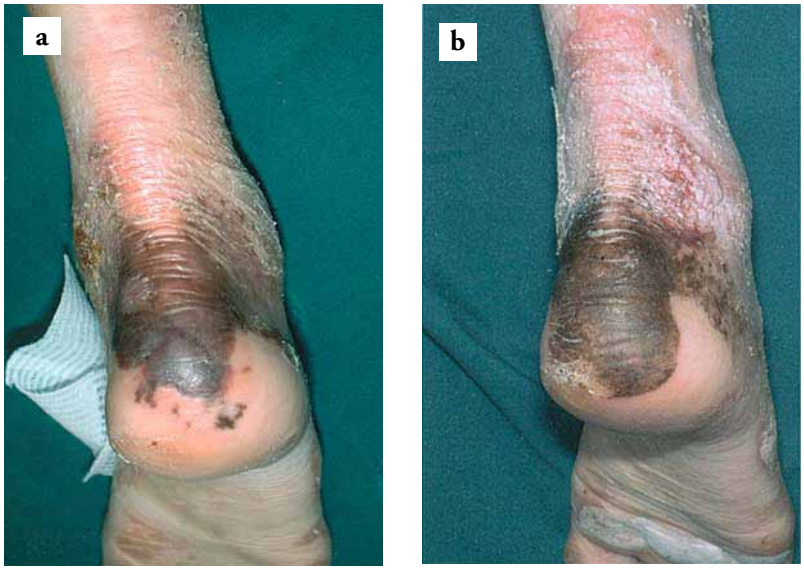


Fig. 2.1.2-3. a) Nevo de EB en el talón de un paciente con EB distrófica recesiva no-Hallopeau-Siemens, que muestra extensiones y satélites que llegan al borde de una ampolla que tuvo en el 2002. Desde el punto de vista histológico, este nevo fue clasificado como un nevo acral compuesto. **b)** El nevo contornea de forma precisa los bordes de la ampolla antigua e incorpora de forma homogénea los satélites antes observados. Ya en el 2004, se observaba una nueva protrusión punteada que se extendía sobre el maléolo externo.

del líquido obtenido de una ampolla situada en la punta de un nevo de EB de gran tamaño [13]. Ello nos condujo a la hipótesis de que nevocitos o melanocitos individuales se diseminan «en bandadas» en la cavidad de la ampolla y se asientan de forma aleatoria en el tejido de regeneración epidérmica, en el cual proliferan exageradamente, y como resultado de ello la lesión adquiere el aspecto de una neoplasia, por su gran tamaño y por la presencia de lesiones satélite [2, 9, 13].

Como la dermatoscopia (microscopia de epiluminiscencia) permite diferenciar mucho mejor entre lesiones cutáneas melanocíticas benignas y malignas [17, 19-21], hemos investigado 23 nevos de EB con un dermatoscopio, para determinar si éstos podrían distinguirse con certeza de un melanoma cutáneo [14]. Clínicamente, los 23 nevos de EB eran asimétricos; la mayoría, en los dos ejes. Muchas lesiones (especialmente las antiguas) tenían porciones papilomatosas distribuidas de forma aleatoria. En la inspección dermatoscópica, se identificó que 21 de las 23 lesiones pigmentadas eran de origen melanocítico, pues mostraban la existencia de un retículo pigmentado o de puntos o glóbulos pigmentados y estrías.

Según la clasificación de nevos atípicos de Hofmann-Wellenhof y cols. [11], 10 lesiones fueron clasificadas en: reticulares (2 de 23), reticulares globulares (3 de 23), reticulares homogéneas (4 de 23) y globulares homogéneas (1 de 23), en tanto que la mayoría de las lesiones (13 de 23) fueron inclasificables.

Con relación a la pigmentación, 17 nevos de EB mostraron hipopigmentación o hiperpigmentación multifocal. En cuanto a las características estructurales, se clasificaron los patrones globales de 20 nevos de EB como patrón multicomponente [17] o patrón de tres estructuras [3], indicativo de melanoma maligno (Fig. 2.1.2-6). Las estructuras predominantes observadas en los nevos de EB fueron un retículo pigmentado atípico con mallas irregulares y líneas gruesas (17 de 23), puntos y glóbulos irregulares de diferente tamaño (16 de 23) distribuidos de forma aleatoria, y zonas homogéneas (23 de 23).

En cinco lesiones se encontró un patrón vascular consistente en zonas de color rojo lechoso, considerado de especial valor para el diagnóstico del melanoma cutáneo. En las porciones papilomatosas de dos nevos de la EB se hallaron vasos sanguíneos en forma de coma y en cinco lesiones, agrupaciones vasculares semejantes a glomérulos. Solo en dos lesiones

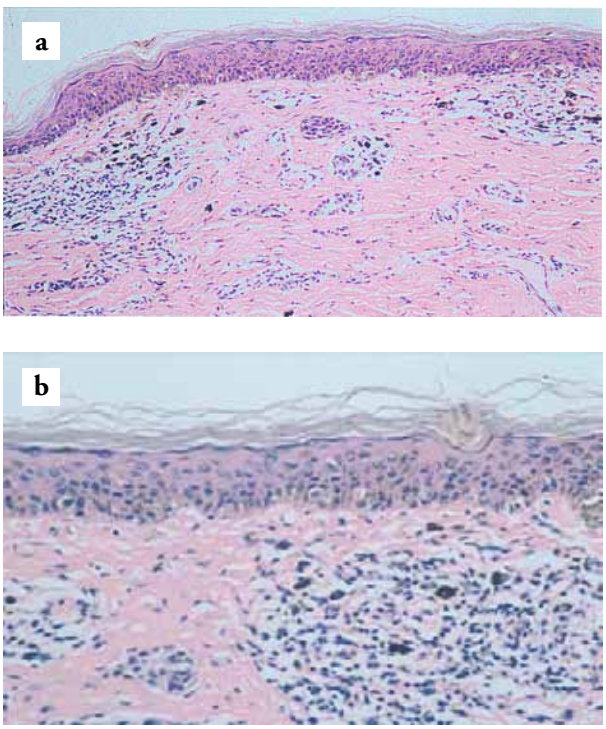
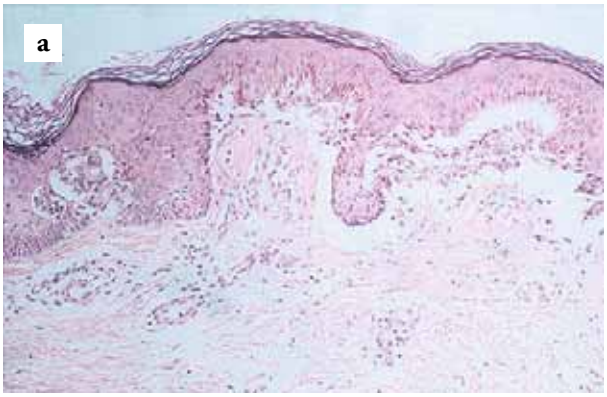


Fig. 2.1.2-4. a) (200×) y **b)** (400×). Características típicas de un nevo persistente (seudomelanoma) con fibrosis dérmica prominente, nidos irregulares de melanocitos y melanocitos solitarios con atipia nuclear moderada en la capa basal.



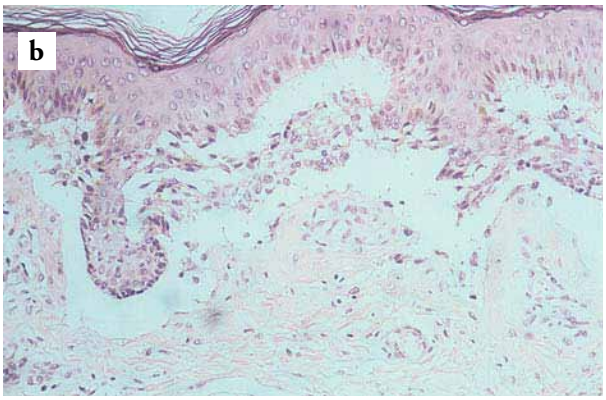


Fig. 2.1.2-5. a) (200×) y **b)** (400×). Nevos displásicos con nidos desiguales de melanocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Los nidos de melanocitos flotan libres en una ampolla de EB subepidérmica.

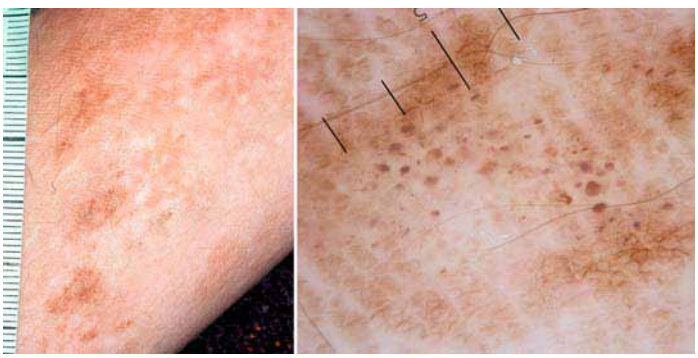


Fig. 2.1.2-6. Valoración dermatoscópica de un nevo de EB en un paciente de 14 años con EBJ-nH, que muestra un «patrón multicomponente», o sea, puntos distribuidos de forma irregular, glóbulos, retículo pigmentado y zonas desestructuradas.

se halló un patrón vascular atípico, según la lista de los siete puntos [1] (lineal, punteado, globular rojo) (Fig. 2.1.2-7).

Además de estos criterios basados en el análisis de los patrones de las lesiones, se aplicaron a todos los nevos de EB los criterios de la regla ABCD de la dermatoscopia [16]. Las 23 lesiones eran estructuralmente asimétricas en dos ejes; sin embargo, sólo se documentó un corte abrupto de los bordes en tres lesiones y en un segmento. Predominaban los colores blanco (23 de 23), marrón claro (23 de 23), marrón oscuro (13 de 23), azul grisáceo (12 de 23) y rojo (11 de 23), mientras que el negro y el azul estaban casi ausentes.

La combinación de características dermatoscópicas hallada en los nevos de EB arrojaron un índice dermatoscópico total (IDT) elevado, tanto para la regla ABCD de la dermatoscopia [16] como para la lista de los siete puntos [1]. De este modo, en 17 lesiones se alcanzó un IDT > 5,45 (regla ABCD de dermatoscopia) y en 16 lesiones se llegó a una puntuación > 3 (lista de los siete puntos), que son resultados altamente indicativos de melanoma.

Nosotros consideramos que la asimetría, la forma irregular, la hiper o hipopigmentación multifocal y la variación estructural de los nevos de la EB demostradas por la dermatoscopia, pueden atribuirse a la organización arbitraria de los clones de proliferación melanocíticos. Los cambios ulteriores que ocurren durante la curación de las heridas, como la formación de cicatrices, la rotura de las crestas interpapilares y la neovascularización, potencian el aspecto irregular de estos lunares. Tomados en conjunto, estos rasgos dermatoscópicos repetidos observados en los nevos de la EB constituyen un patrón dermatoscópico

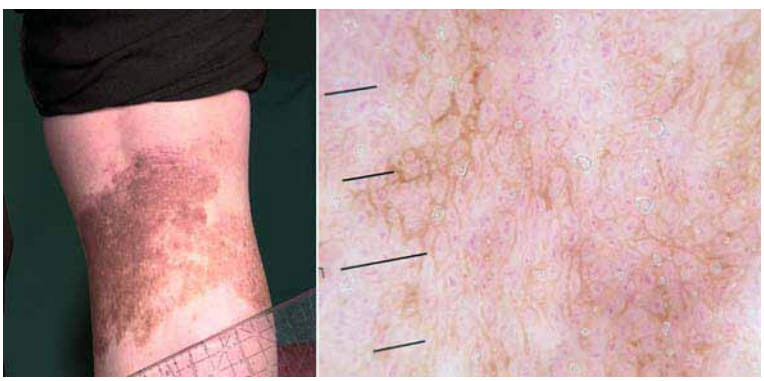


Fig. 2.1.2-7. En la dermatoscopia se observa con frecuencia un patrón vascular atípico en los nevos de EB. Por ejemplo, se pueden encontrar «agrupaciones glomerulares» en las redes pigmentarias atípicas.

característico que, no obstante, no siempre permite diferenciarlos de forma inequívoca de un melanoma cutáneo.

Como los nevos de la EB, los nevos recurrentes (seudomelanomas, nevos persistentes) que aparecen unas pocas semanas después una escisión quirúrgica incompleta o un traumatismo de un nevo intradérmico, con frecuencia se asemejan a un melanoma cutáneo, tanto clínica como histológicamente. Estos lunares a menudo punteados que han sufrido traumatismos, y cuyo desarrollo tiene algunas similitudes con los nevos de la EB, también muestran características dermatoscópicas sospechosas. Igual que los nevos de la EB, éstos constituyen una excepción a la regla ABCD de la dermatoscopia [15].

Sin embargo, una minuciosa valoración dermatoscópica de los nevos de la EB, que tenga en cuenta su patogenia, con frecuencia revelará su naturaleza benigna. En una lesión polimórfica, irregular y con pigmentación en parches, o sea, una lesión clasificada de patrón multicomponente o de tres componentes estructurales, la valoración de nidos o clones individuales puede contribuir a descartar una probable neoplasia, pues estas zonas con frecuencia presentan estructuras y coloración uniformes. Las zonas de cicatrización hipopigmentadas pueden interpretarse como secuelas de lesiones en las que se han producido traumatismos, y no como consecuencia de la remisión de un melanoma producida por la respuesta inmunitaria. Múltiples porciones papulares que frecuentemente surgen en los nevos de EB más antiguos, y que clínicamente podrían confundirse con la expansión vertical de clones malignos individuales de un melanoma cutáneo, muestran en la dermatoscopia una configuración completamente benigna, en forma de «adoquines» globulares, característica de los nevos dérmicos benignos (nevo de Unna).

Las zonas rojo lechosas, atribuidas a neovascularización y documentadas como de valor excepcional para el diagnóstico de melanoma cutáneo, también se observaron en cinco nevos de EB. La vascularización excesiva que sigue a la cicatrización también fue relevante y se caracterizó por la presencia de vasos sanguíneos en forma de coma, característicos de los nevos dérmicos benignos, en los componentes papilomatosos de los nevos de EB, lo que reduce la preocupación por una posible malignización. Además, en el centro de la red del retículo pigmentado de cinco nevos de EB se hallaron agrupaciones vasculares semejantes a glomérulos. Aunque exista la tentación de considerar estas estructuras vasculares como vasos sanguíneos en coma exuberantes, estas agrupaciones vasculares se encontraron igualmente en lesiones papilomatosas y en lesionas planas. Como hasta el momento este patrón vascular de agrupaciones semejantes a glomérulos no había sido observado en otras lesiones pigmentadas, sugerimos que es específico de los nevos de EB y que representan una neovascularización exagerada que se produce durante la cicatrización cutánea. Los cinco nevos de EB con patrones vasculares atípicos de nuestras series, que por lo demás no mostraron ningún otro signo dermatoscópico relevante, fue imposible diferenciarlos *in vivo* de un melanoma amelanótico. La exploración histopatológica es obligatoria en estos casos, puesto

que la existencia de un patrón vascular atípico es indicativa de melanoma cutáneo [4]. De hecho, se resaltó la significación diagnóstica de un patrón vascular atípico en una lesión pigmentada cuando se eligió como criterio dermatoscópico principal de melanoma cutáneo, en el algoritmo diagnóstico de la lista de comprobación de siete puntos [1].

Habitualmente, los indicadores concluyentes de melanoma cutáneo invasor (progresión del tumor en forma de zonas azul grisáceo producidas por la presencia de melanina en la dermis papilar, y de puntos negros que constituyen la melanina en el estrato córneo y que son indicativos de una diseminación vertical en dirección superior, «pagetoide», de los melanocitos) no fueron características comunes de los nevos de EB, pues los melanocitos por lo general permanecen en el sitio de localización de la hendidura y a diferencia de las células del melanoma, normalmente no penetran en otras capas cutáneas. Además, en ninguno de los nevos investigados se encontró el velo azul blanquecino característico de la epidermis acantósica que cubre una zona que contiene melanina.

Finalmente, los cambios morfológicos de las lesiones cutáneas pigmentadas han sido identificados como importantes indicadores pronósticos de malignidad [12]. Una vez más, los nevos de la EB son una excepción a esta regla, pues durante años se ha documentado el crecimiento continuo de los nevos de EB y se ha excluido el melanoma cutáneo en repetidas exploraciones histológicas y controles seriados [2].

Si bien no hemos visto la malignización de un nevo de EB, ni hemos tenido que practicar una escisión completa de ninguna lesión en más de 25 años de seguimiento clínico a varios de nuestros pacientes, el número de nevos de EB estudiados hasta el momento ciertamente no es lo suficientemente grande como para descartar la posibilidad de que los nevos de EB pudieran ser precursores de melanomas. Aunque no existen pruebas de que traumatismos únicos o repetidos sean factores causantes de la formación de melanomas [15], el estado de regeneración cutánea crónica en los pacientes con EB parece estimular la progresión tumoral, como indica la incidencia extremadamente alta de carcinomas espinocelulares metastásicos en pacientes con EB distrófica recesiva [18, 22, 23] (Cap. 2.1.3). Este hecho no debe olvidarse, especialmente porque se considera que estos pacientes tienen un elevado riesgo de desarrollo de melanomas malignos [7]. Un caso concreto es el de tres pacientes con EBDR-HS, seguidos en los Estados Unidos por el estudio del National EB Registry, que llegaron a presentar melanomas malignos, en todos los casos antes de los 11 años de edad y sin que existieran antecedentes familiares. Sin embargo, aparentemente ninguna de estas lesiones surgió en nevos de EB, ni en ninguno de los pacientes se encontraron pruebas morfológicas de otras lesiones de pigmentación atípica en ninguna otra parte del cuerpo.

Por consiguiente, parece recomendable el siguiente protocolo: seguimiento clínico y dermatoscópico frecuente (al menos dos veces al año) y valoración histopatológica cuando

esté justificada (con biopsias en sacabocados de los nevos de EB que muestren características dermatoscópicas preocupantes, así como de las lesiones donde no se encuentren rasgos dermatoscópicos distintivos). Por otra parte, la dermatoscopia es el método preferido para seleccionar los lugares para punción biópsica en los nevos gigantes de EB. Teniendo en cuenta la fragilidad de la piel y la posible cicatrización deficiente en los pacientes con EB, este procedimiento parece preferible a la escisión profiláctica completa de los nevos de EB.

Bibliografía

1. Argenziano G, et al (1998) Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol 134:1563–1570
2. Bauer JW, Schaeppi H, Kaserer C, Hantich B, HintnerH(2001) Large melanocytic nevi in hereditary epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 44:577–584
3. Blum A, et al (2003) The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. Br J Dermatol 149:1159–1164
4. Carli P, Massi D, de Giorgi V, Giannotti B (2002) Clinically and dermscopically featureless melanoma: when prevention fails. J Am Acad Dermatol 46:957–959
5. Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB (1997) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Adv Dermatol 13:87–119
6. Elder DE, Clark WHJ, Elenitsas R, Guerry DT, Halpern AC (1993) The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. Semin Diagn Pathol 10:18–35
7. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Cancer and inherited epidermolysis bullosa: Lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
8. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW (1985) Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin 35:130–151
9. Grubauer G, Hintner H, Klein G, Fritsch P (1989) Erworbene, fl€achige Riesen- Nävuszelln€avi bei generalisierter, atrophisierender benigner Epidermolysis bullosa. Hautarzt 40:523–526
10. Hintner H, Wolff K (1982) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 118:375–384
11. Hofmann-Wellenhof R, et al (2001) Dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi). Arch Dermatol 137:1575–1580
12. Kittler H, et al (1999) Morphologic changes of pigmented skin lesions: useful extension of the ABCD rule for dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 40:558–562
13. Lanschuetzer CM, et al (2003) Pathogenic mechanisms in epidermolysis bullosa naevi. Acta Derm Venereol 83:322–337
14. Lanschuetzer CM, et al (2005) Epidermolysis bullosa naevi reveal a distinctive dermoscopic pattern. Br J Dermatol 153:97–102

15. Marghoob AA, Kopf AW (1997) Persistent nevus: an exception to the ABCD rule of dermoscopy. J Am Acad Dermatol 36:474–475
16. Nachbar F, et al (1994) TheABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. J Am Acad Dermatol 30:551–559
17. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K (1987) In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 17:571–583
18. Pellicano R, Fabrizi G, Cerimele D (1990) Multiple keratoacanthomas and junctional epidermolysis bullosa. A therapeutic conundrum. Arch Dermatol 126:305–306
19. Soyer HP, Smolle J, Hodl S, Pachernegg H, Kerl H (1989) Surface microscopy. A new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. Am J Dermatopathol 11:1–10
20. Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Chimenti S (2001) Is dermoscopy useful for the diagnosis of melanoma? Arch Dermatol 137:1361–1363
21. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K (1987) In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 17:584–591
22. Swensson O, Christophers E (1998) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in 2 siblings complicated by multiple squamous cell carcinomas. Arch Dermatol 134:199–203
23. Weber F, Bauer JW, Sepp N, et al (2001) Squamous cell carcinoma in junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. Acta Derm Venereol 81:189–192

2.1.3 Epidermólisis bullosa y cáncer

Jo-David Fine y Christoph M. Lanschuetzer

El cáncer es la complicación más grave que aparece durante la edad adulta en pacientes con EB hereditaria. Si bien existe abundante literatura médica sobre los carcinomas espinocelulares, datos epidemiológicos recientes también han advertido sobre el riesgo de que estos pacientes padezcan otros tumores, principalmente melanomas malignos y carcinomas basocelulares.

Carcinoma espinocelular (CEC)

La primera comunicación sobre un CEC asociado a EB se publicó en 1913 [36] y en los siguientes 60 años se comunicaron otros 20 casos más. En 1974 Reed y cols. resumieron estos datos y por primera vez quedó demostrado de forma evidente que los pacientes con EBDR tenían mayor riesgo de presentar CEC de origen cutáneo, y que esto ocurría principalmente en los primeros años de la edad adulta [36]. Además, proporcionaron pruebas que indicaban que estos tumores frecuentemente producían la muerte producto de las metástasis (que habían tenido lugar en más de dos tercios de los pacientes antes comunicados). Después de este artículo fundamental, otros autores han publicado informes de casos o pequeñas series que confirman esta asociación y que indican que los CEC también aparecen en la EBDD [8, 40] y la EBJ [31, 33, 44, 48].

Características epidemiológicas, signos clínicos, evolución y pronóstico

Cuando los CEC aparecen en pacientes que no padecen EB, suelen hacerlo en forma de nódulos escamosos rojizos, muchas veces con bordes irregulares o borrosos, y pueden ser o no dolorosos con la palpación. Cuando aparecen en pacientes con EBDR, sus características morfológicas son mucho menos obvias (Fig. 2.1.3-1). Con frecuencia, los CEC se presentan como erosiones con costras que no cicatrizan, con un componente dérmico palpable escaso o inexistente, como ocurre en otras heridas en la piel de estos pacientes, aunque en ocasiones parecen zonas de tejido de granulación. Aunque no se observan en todos los pacientes, constituye un signo clínico útil el hecho de que un paciente con EBDR comente,

Fig. 2.1.3-1. a) Carcinoma espinocelular en el borde de una úlcera que no cicatriza, en el pie derecho de un paciente de 36 años que padece EBDR de Hallopeau-Siemens. **b)** Primer plano que muestra los cúmulos de queratina del tumor. **c)** En el mismo paciente, el crecimiento de un ganglio linfático hasta el tamaño de un huevo en el muslo izquierdo, probablemente constituya una metástasis del carcinoma espinocelular del pie izquierdo (el paciente se negó a que le hicieran una biopsia).

sin que se le pregunte, que experimenta en una lesión sensaciones que no ha tenido antes en ninguna otra de sus heridas crónicas. Habitualmente, estos pacientes describen sensaciones de escozor o quemazón. Ante un cuadro de estas características hay que considerar el diagnóstico de CEC hasta que histológicamente se demuestre lo contrario.

Las estimaciones más precisas sobre la frecuencia y el riesgo de CEC en la EB han sido generadas por los análisis del National EB Registry, basados en el estudio de 3280 pacientes bien descritos, procedentes de todos los Estados Unidos, que fueron seguidos desde 1986 hasta 2006 (Fig. 2.1.3-2) [13]. La frecuencia global de CEC fue de sólo el 2,6%, y las menores frecuencias se encontraron en la EBS (rango del 0,1% al 1,0%) y la EBDD (0,7%). Estos datos no difieren de lo que se esperaba encontrar en la población estadounidense blanca. Por el contrario, las mayores frecuencias se observaron en la EBJ-H (4,5%), EBDR-HS (23,0%), EBDR-nHS (9,9%) y EBDR-I (17,7%).

El lugar más común de aparición de los CEC en la EBDR fueron las heridas superficiales crónicas (rango del 86,7% al 100%, dependiendo del subtipo de EBDR), y el segundo lugar más común fueron las cicatrices cutáneas crónicas (20% al 26,7%) [13]. En esta cohorte concreta, sólo un CEC (presente en la lengua) se originó en un tejido no cutáneo.

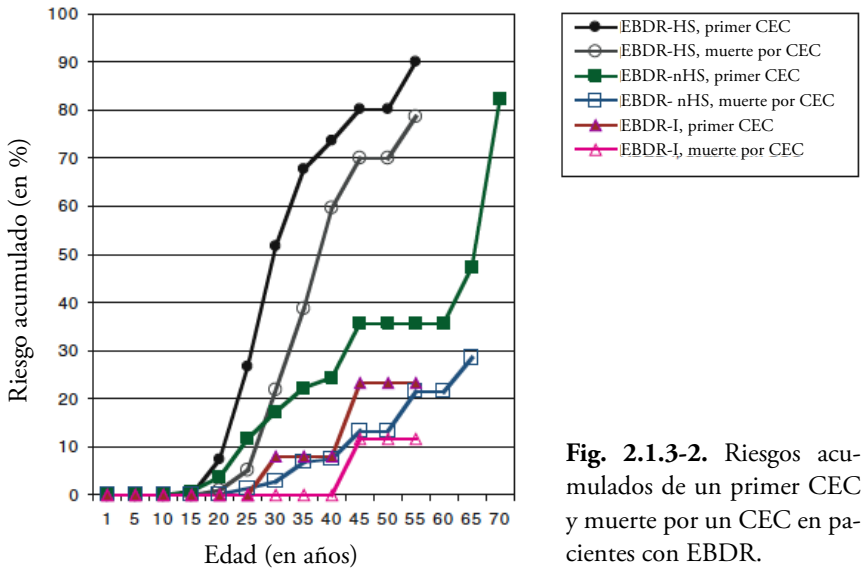


Fig. 2.1.3-2. Riesgos acumulados de un primer CEC y muerte por un CEC en pacientes con EBDR.

En cambio, los pocos CEC que se originaron en pacientes con EBS estaban todos en zonas expuestas al sol, lo cual coincide con los lugares donde típicamente surgen estos carcinomas en los pacientes que no padecen EB ni están inmunodeprimidos. Aunque en potencia el CEC puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, entre los pacientes con EBDR estos lugares casi siempre son las extremidades, especialmente las prominencias óseas (Fig. 2.1.3-3).

Otro rasgo particular de los CEC en los pacientes con EBDR es el número de lesiones primarias que aparecen con el tiempo. Entre los pacientes con EBDR del NEBR, la mediana del número de lesiones fue de tres, aunque en algunos casos raros presentaron hasta cuarenta lesiones [13].

Los análisis de mortalidad han proporcionado estimaciones de los riesgos acumulado y condicional de la aparición de un primer CEC en cada uno de los principales subtipos de EB [13]. Antes de los 65 años no aparecieron CEC en ningún subtipo de EBS, excepto en la EBS-K, resultados análogos a los esperados en la población estadounidense blanca no inmunodeprimida. Incluso entre los pacientes con EBS-K, el riesgo acumulado fue de solo el 3,8% a los 40 años. De forma similar, el riesgo acumulado de CEC en los pacientes con EBDD fue bajo (1,5% a los 45 años; 4,8% a los 65 años). No obstante, es importante señalar que el riesgo acumulado de CEC en los pacientes con EBJ-H fue del 18,2% a los 25 años de edad, lo cual coincide con informes de casos anteriores que indican que los CEC podrían también aparecer con mayor frecuencia en los pacientes con epidermólisis juntural (Fig. 2.1.3-2).

Fig. 2.1.3-3a) Carcinoma espinocelular en la cara externa del tobillo izquierdo de un paciente de 58 años que padece EB juntural no Herlitz.

Fig. 2.1.3-3b) Carcinoma espinocelular incipiente en el talón de una mujer de 26 años con EB distrófica recesiva de Hallopeau-Siemens. La paciente falleció al poco tiempo a causa del tumor resistente al tratamiento, que metastatizó rápidamente.

El riesgo acumulado más elevado de CEC entre los pacientes con EB se observó en la EBDR. Hasta septiembre de 2006, el caso más precoz de CEC en la población del NEBR fue en un niño con EBDR-nHS, lo que significó un riesgo acumulado del 0,8% a la edad de 14 años [13]. Antes de los 15 años no se observaron CEC en pacientes con EBDR-HS. Sin embargo, a los 20 años el riesgo acumulado de un primer CEC en pacientes con EBDR-HS era ya del 7,5%. El riesgo aumentaba rápidamente con la edad, registrándose la aparición de un primer CEC en el 67,8%, 73,4%, 80,2% y 90,1% de pacientes a los 35, 40, 45 y 55 años, respectivamente. Curvas similares, aunque más bajas, se observaron con los otros dos subtipos más importantes de EBDR, donde se obtuvieron riesgos acumulados de un primer CEC a los 25 años, del 11,8% y 0%; a los 35 años, del 22,3% y 8,0%, y a los 50 del 35,8% y 23,3%, en los pacientes con EBDR-nHS y EBDR-I, respectivamente. El riesgo de un primer CEC en pacientes con EBDR-nHS aumentó al 82,5% para la edad de 75 años.

En esta cohorte también se realizaron estimaciones de los riesgos condicionales [13]. Los intervalos de cinco años de aparición del primer CEC más frecuente fueron los de 25 a 30, 40 a 45 y 40 a 45 años, para los pacientes con EBDR-HS, EBDR-nHS y EBDR-I, respectivamente. Estas diferencias de intervalos de edad concuerdan con el grado de extensión relativa de la afectación cutánea crónica en los tres subtipos más importantes de EBDR.

Fig. 2.1.3-4. Costras gruesas en el cuero cabelludo de un paciente de 26 años con EB distrófica recesiva de Hallopeau-Siemens. Fue necesario revisar regularmente las lesiones y retirar las costras, para excluir la posibilidad de un tumor maligno debajo de éstas. Los epiteliomas sospechosos se deben biopsiar.

Como sugirieron inicialmente Reed y cols. [36], los CEC tienen una evolución extraordinariamente invasora cuando aparecen en pacientes con EB. Cuando se investigó la cohorte del NEBR, no se encontraron muertes asociadas al CEC en pacientes con EBS, EBDD o EBJ [13]. Por el contario, el CEC metastásico fue la causa de muerte más común durante la edad adulta en pacientes con EBDR. El momento de la muerte fue anterior en los pacientes con EBDR-HS, seguidos por las formas de EBDR-nHS y EBDR-I. En los pacientes con EBDR-HS que presentaron al menos un CEC, el riesgo acumulado de muerte por algún CEC fue del 12,7%, 19,2%, 57,2% y 87,3% a las edades de 20, 25, 35 y 45 años, respectivamente [13]. El riesgo acumulado de muerte por algún CEC en los pacientes afectados por EBDR-nH fue del 11,9%, 30,6% y 60,0% a las edades de 25, 35 y 55 años o más, respectivamente; y del 50,0% a la edad de 45 años en los pacientes con EBDR-I. Cuando se tuvieron en cuenta todos los pacientes de cada uno de los subtipos de EBDR y no sólo los que habían tenido algún CEC, el riesgo acumulado de muerte por CEC a las edades de 25, 35, 45 y 55 años fue del 5,1%, 38,7%, 70,0% y 78,7% para los pacientes con EBDR-HS; del 1,4%, 6,8%, 13,3% y 21,5% para los pacientes con EBDR-nHS, y del 0%, 0%, 11,7% y 11,7% para los pacientes con EBDR-I. Es importante resaltar que estos riesgos condicionales reflejan el riesgo de muerte por cualquier carcinoma espinocelular de origen cutáneo, independientemente de que cada CEC primario anterior haya sido extirpado con márgenes quirúrgicos aparentemente limpios. Esto indica que las micrometástasis normalmente aparecen en estadios tempranos de la evolución de estos tumores, aun cuando las metástasis regionales o a distancia podrían necesitar hasta 5 años para hacerse clínicamente evidentes.

Características histológicas

Dado el comportamiento biológico extraordinariamente invasor de los CEC asociados a la EBDR (tendencia a metastatizar a través de los ganglios linfáticos [4, 18, 19, 24, 48]), es sorprendente que la mayoría de los CEC asociados a la EB sean histológicamente muy bien diferenciados, de forma similar a lo que normalmente se encuentra en los CEC que se origi-

nan en la piel de los adultos que no están inmunodeprimidos [30]. De manera análoga, el estado inmunohistoquímico de p53 en las tinciones realizadas en cortes del tumor no permitió pronosticar invasividad tumoral en estos CEC [42]. Rara vez los CEC asociados a EB tienen las características histológicas que se atribuyen a los carcinomas de células fusiformes o los verrugosos [30], y todavía más infrecuentemente pueden remedar angiosarcomas, más tarde identificados como CEC por la inmunotinción positiva con anticuerpos antiqueratina [29].

Tratamiento

Vigilancia y prevención

Según los datos publicados del NEBR [13] y otras cohortes más pequeñas, el riesgo de CEC comienza en la adolescencia temprana. Antes de esa época no parece necesaria una vigilancia meticulosa, especialmente conociendo las dificultades físicas que entraña quitar los vendajes que cubren todo el cuerpo de un niño. Sin embargo, una vez que el niño con EBDR o EBJ ha alcanzado los 10 u 11 años, se debe examinar minuciosamente toda la superficie corporal, idealmente dos veces al año. A pesar de que esta exploración puede requerir mucho tiempo, de que es molesta, embarazosa o incluso físicamente dolorosa para el paciente, es necesario retirar y después reaplicar cada uno de los vendajes. Puede ser más fácil para el paciente si primero se humedecen completamente los vendajes (por ejemplo, en una bañera con agua a temperatura corporal) y luego se despegan remojándolos o si solo quedan expuestas pequeñas porciones de piel al mismo tiempo, lo que evita pérdidas de calor, o que ocurran magulladuras o desgarros accidentales. Las zonas expuestas pueden entonces vendarse de nuevo mientras se exploran otras cuidadosamente. Debe prestarse particular atención a cualquier zona sobre la cual el paciente refiera sensaciones inusuales o donde se aprecie macroscópicamente una cicatrización atípica, y deben realizarse biopsias por incisión profundas en toda zona sospechosa. La detección precoz es esencial para mejorar el pronóstico y podría salvar la vida del paciente. Sin embargo, y como ya se ha señalado anteriormente, en la mayoría de los pacientes con EBDR aparecen múltiples CEC primarios y por consiguiente, los resultados, a pesar de las exploraciones programadas regularmente, son aparecen variables y con frecuencia impredecibles.

La valoración con frecuencia es muy difícil, pues el aspecto de los tumores incipientes es similar al de la ulceración crónica típica, las cicatrices y la formación de costras tan frecuentes en la EB (Fig. 2.1.3-1). En consecuencia, el umbral para realizar biopsias en las úlceras crónicas que no cicatrizan o en los nódulos o placas hiperqueratósicas debe ser muy bajo. Las costras hiperqueratósicas persistentes deben retirarse mecánicamente para poder valorar los cambios cutáneos subyacentes (Fig. 2.1.3-4). Los tumores con frecuencia comienzan en el borde de una úlcera y sólo una parte de ésta se maligniza, mientras que en la zona restante queda una lesión cutánea inflamada que no cicatriza. Por tanto, con frecuencia es esencial realizar múltiples biopsias, incluso en la misma lesión extensa, para evitar pasar por alto una neoplasia oculta.

En un ensayo de fase I, 20 pacientes con EBDR fueron tratados diariamente durante 8 meses con isotretinoína (hasta una dosis objetivo de 0,5 mg/kg diarios), para determinar si este fármaco podría administrarse de forma inocua a pacientes con EBDR como posible agente quimioprofiláctico [12]. Se escogió este fármaco porque la literatura existente indicaba que los retinoides sistémicos, incluso en bajas dosis, suelen tener un efecto quimioprofiláctico contra los tumores cutáneos y de otros órganos. En esta cohorte no ocurrieron reacciones adversas inusuales y se observó que la isotretinoína, al menos hasta una dosis diaria de 0,5 mg/kg podía administrarse de forma inocua en esta población de pacientes. Es interesante que varios pacientes experimentaron una reducción de las ampollas con las dosis más bajas y un aumento de la fragilidad mecánica a medida que se acercaban a la dosis de mantenimiento establecida. No obstante, aún no se ha demostrado si la isotretinoína tiene efectos quimioprofilácticos a largo plazo en los pacientes con EBDR. Aunque no hay datos publicados sobre el uso de un inhibidor sistémico de la COX-2 en pacientes con EB, también es posible que su uso prolongado tenga efectos quimioprofilácticos, o que la aplicación tópica de un retinoide o de fármacos como el 5-fluoracilo o el imiquimod pueda contribuir a la resolución de las lesiones hiperqueratósicas en la piel de los pacientes con EBDR, y de este modo, reducir el riesgo de progresión a un CEC invasor.

Tratamiento quirúrgico

Actualmente, la experiencia con el tratamiento quirúrgico de los CEC en la EB se limita a la realización urgente de escisiones locales amplias hasta la fascia, y la posterior cobertura. Sin embargo, no existen recomendaciones generales sobre la extensión que deben tener los márgenes quirúrgicos [14]. La mayoría de los abordajes quirúrgicos busca márgenes macroscópicamente limpios (con la ulterior confirmación histológica). Dada la dificultad para definir los márgenes clínicos cuando existe inflamación y deformidad cicatricial, en un reducido número de pacientes con EB y CEC se han practicado escisiones guiadas por microscopia (técnica de Mohs), para lograr un control más preciso de los márgenes de resección [39, 44], pero no existen datos que confirmen que esta técnica consiga algún resultado mejor en términos de morbimortalidad, que la escisión amplia convencional [13]. También se ha utilizado la ablación con láser, que ha demostrado ser ineficaz [13]. Por desgracia, y a pesar de la escisión quirúrgica extensa, las recidivas y metástasis posteriores son frecuentes, lo cual explica la elevada tasa de mortalidad que pronostican los datos obtenidos en la población del estudio del NEBR [13]. Como la mayoría de estos CEC se originan en las extremidades, la escisión amplia con frecuencia requiere la amputación de dedos o incluso de toda la extremidad [3, 4, 45, 52]. En la cohorte del NEBR, se practicó la amputación quirúrgica de al menos una parte de la extremidad, producto de la diseminación regional de uno o más CEC, en el 33,3%, 41,9% y 21,0% de los pacientes con EBJ, EBDR-HS y EBDR-nH, respectivamente [13]. Cuando las metástasis regionales producen masas dolorosas de gran tamaño que no cicatrizan, se recomienda cirugía citorreductora, al menos como tratamiento paliativo y para mejorar, aunque sea temporalmente, la calidad de vida del paciente.

La exploración de los ganglios linfáticos regionales debe formar parte de la exploración habitual de los pacientes con riesgo de CEC. Ésta es crucial, pues la presencia de una adenopatía podría indicar una metástasis regional precoz. Cuando se palpa un único ganglio linfático aumentado de tamaño en la zona proximal al lugar donde se ha comprobado la existencia de un CEC, debe realizarse una biopsia (por punción con aguja fina o por escisión completa) [24]. No obstante, es importante saber que en los pacientes con EB a menudo se produce un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de origen no-metastásico (adenopatías dermatopáticas), debido a la presencia de inflamación cutánea crónica o de infecciones superficiales recurrentes. Si bien la adenopatía dermatopática es en sí un proceso benigno, es posible que coexista con metástasis subyacentes y oculte su presencia.

En muchos centros, la biopsia del ganglio centinela forma parte de la valoración habitual de pacientes con cáncer de mama o melanoma. Esta técnica permite la obtención selectiva de muestras de los ganglios con mayor riesgo de invasión por metástasis precoces. Todavía no se ha demostrado si es clínicamente útil para la estadificación quirúrgica de los pacientes con EB y CEC, pero es posible que la detección de metástasis regionales precoces modifique el abordaje quirúrgico en estos pacientes y con ello, el pronóstico a largo plazo [11]. Su uso puede verse obstaculizado también por las dificultades técnicas que conlleva la inyección de un colorante o de una sonda radiactiva en la circulación linfática de un paciente con EBDR que tenga deformidades cicatriciales extensas. Sin embargo, ha habido alguna publicación que indica que este abordaje podría ser aplicable en la EB. Por ejemplo, Yamada y cols. [50] informaron de un paciente de 54 años con EBDR, que presentó un CEC en el maléolo externo y como tenía ganglios linfáticos palpables en la región inguinal y axilar, la biopsia del ganglio centinela se practicó en la zona poplítea y en la ingle. Los ganglios linfáticos centinela no estaban invadidos por el tumor y no hubo complicaciones postoperatorias. Aunque es una técnica prometedora, será necesario tratar a otros pacientes de esta forma y realizar seguimientos mucho más largos, antes de que se pueda recomendar la biopsia del ganglio centinela como parte de la valoración habitual del CEC en pacientes con EB.

Es posible que sea necesario personalizar los abordajes quirúrgicos diagnósticos, pues se sabe que algunas zonas anatómicas suelen ser más propensas a complicaciones que otras, especialmente en un paciente con EB. Se comunicaron disecciones inguinales en dos pacientes con EB y afectación de los ganglios inguinales clínicamente evidente. Uno de estos pacientes presentó una infección de la herida por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, mientras que el otro no presentó complicaciones [14]. Las tasas de complicaciones de las disecciones inguinales, como necrosis cutánea, infección, formación de seromas y edema crónico de la extremidad, varían entre el 6% y el 65%, incluso en pacientes que no padecen EB [47]. Los autores concluyeron que estos posibles problemas son mayores en los pacientes con EB debido a la frecuencia de anemia, desnutrición [6] y colonización de la piel por bacterias. Por estas razones, argumentaron que debería estar contraindicada la realización

habitual de biopsias abiertas en los ganglios linfáticos de la ingle, y que la citología positiva debería ser un requisito previo, antes de acometer la disección total de estos ganglios [14].

Radioterapia y quimioterapia

Se ha sugerido que la radioterapia puede ser beneficiosa para el tratamiento de las adenopatías asociadas [30] y de algunas lesiones primarias en pacientes con EB [36]. Bastin y cols. [3] revisaron los datos de 14 CEC irradiados en 12 pacientes con EB distrófica, nueve de los cuales tenían EBDR (los tres restantes no tenían un patrón hereditario documentado). Las dosis totales de radiación variaron entre 12 y 60 Gy (mediana de 45 Gy), administradas durante 9 a 47 días. El 54% (6/11) de los tumores irradiados, sobre cuya respuesta hubo datos suficientes, mostraron una respuesta parcial con reducción estimable del volumen tumoral, y el 46% (5/11) no respondió al tratamiento. Sin embargo, la cicatrización fue deficiente y se produjeron erosiones cutáneas cuando la dosis total se aproximó a los 45 Gy. Se observaron experiencias similares en la cohorte del NEBR, donde la radioterapia se administró a cerca del 17% de los pacientes con EBDR [13]. Sobre la base de estos datos, resulta evidente que en los pacientes con EB distrófica existe un índice terapéutico muy estrecho de tolerancia a la radiación entre el tejido tumoral y la piel sana. Por desgracia, también está claro que la radioterapia (incluidos los implantes de radio) es beneficiosa solo parcial o temporalmente para el tratamiento de los CEC tanto primarios como metastásicos, que se producen en pacientes con EBDR. Por tanto, esta técnica no se utiliza como tratamiento primario en este cuadro clínico concreto y, en la actualidad, se utiliza por lo general sólo como tratamiento paliativo o para disminuir el dolor resultante de la presencia de metástasis. Si se decide utilizar radioterapia en un paciente con EB, es esencial diseñar cuidadosamente los campos de entrada para minimizar la irradiación de la piel circundante que, por definición, es ya extremadamente frágil, si es que no presenta ya cicatrices, y por tanto, es más propensa a la radiodermatitis aguda y crónica.

A causa de su toxicidad, la quimioterapia sistémica por lo general se evita en pacientes con EB. Sólo hay tres pacientes con CEC asociados a EB distrófica cuyos resultados han sido documentados [22, 49]. Dos pacientes con CEC metastásicos fueron tratadas con quimioterapia que contenía cisplatino por vía intravenosa [22]; ambas eran jóvenes con EBDR. Una de las pacientes recibió ocho ciclos semanales de cisplatino (20 mg/m^2) y la otra recibió cuatro ciclos de cisplatino (85 mg/m^2 el primer día) y fluorouracilo (10 mg/kg en 24 h en los días primero al cuarto), una semana al mes. Hubo respuesta parcial en términos de reducción del tamaño de los ganglios linfáticos axilares y no existió toxicidad significativa mucocutánea, hematológica, gastrointestinal ni renal. Una paciente decidió suspender el tratamiento y falleció tres semanas y media más tarde, mientras que la paciente que se sometió a la resección de un tumor en el tórax y de los ganglios linfáticos de la axila derecha, estaba viva un año después. No se han comunicado datos sobre el seguimiento posterior. En un varón de 47 años con EB distrófica y CEC metastásico en el pie derecho se utilizó metotrexato intraarterial [49]. El

tratamiento fue eficaz en la reducción del tumor y el volumen de los ganglios linfáticos, pero la pancitopenia inducida provocó una sepsis y la muerte. Una joven de 24 años con EBDR y CEC metastásico fue tratada con dos ciclos de cisplatino y fluorouracilo. Un ciclo incluyó cisplatino (75 mg/m^2 el primer día) y fluorouracilo (187,5 mg/m^2 dos veces al día en los días primero al cuarto), seguido de tres semanas de descanso. No fue posible utilizar dosis mayores porque la paciente presentó diarreas. En esta paciente ya se había tratado un CEC necrosante de la ingle izquierda con radioterapia (45 Gy en 20 fracciones), que consiguió cierta reducción del volumen tumoral. Si bien la quimioterapia adicional no produjo toxicidad significativa, tampoco consiguió ningún beneficio clínico estimable y la paciente falleció tres meses más tarde [24]. Cerca del 6% de todos los pacientes con EBDR seguidos por el NEBR habían sido tratados con quimioterapia durante los estadios avanzados de sus neoplasias; ninguno consiguió efecto beneficioso duradero alguno [3]. A pesar de que las pruebas son todavía escasas, la quimioterapia con cisplatino podría ser en cierta medida beneficiosa como tratamiento paliativo y no parece producir mielosupresión importante ni toxicidad mucocutánea, aunque esta observación necesitaría ser demostrada en estudios clínicos aleatorios extensos.

Etiología

A pesar de que el CEC en los pacientes con EBDR casi siempre está asociado a una morbimortalidad abrumadora, todavía no se han definido los mecanismos celulares que predisponen a estos CEC y la información sobre la patogenia de los CEC asociados a la EBDR continúa siendo escasa. En particular, aún se desconoce en gran medida si los tumores asociados a la EBDR constituyen una entidad diferente o si comparten los mismos mecanismos de malignización de los CEC que se producen en la población que no padece EB [24, 37].

Clínicamente, el riesgo de un CEC parece ser paralelo a la gravedad y extensión de las úlceras y a la cicatrización de la piel. Se supone que esto explica por qué más pacientes con EBDR-HS presentan CEC antes y en mayor número que pacientes con EBDR-nHS y EBDR-I, y por qué el riesgo acumulado de muerte por CEC metastásico es mayor en los subtipos de EBDR clínicamente más graves. También se ha indicado un número de factores etiológicos. Por ejemplo, se ha propuesto que las ulceraciones repetidas producen pérdida de la memoria celular y diferenciación celular progresivamente menor, lo que favorece la aparición del tumor (teoría de la agresión tisular de Goldberg) [15]. Los queratinocitos de la EB pueden ser «activados por el crecimiento» y por tanto tener potencial premaligno [43]. Estos queratinocitos activados por el crecimiento pueden favorecer la carcinogénesis mediante el estímulo de citocinas que actúan por señalización epidermodérmica. El factor de crecimiento de fibroblastos, cuya concentración se halló elevada en la orina del 51% de 39 pacientes con EBDR, también se ha incluido entre los causantes del aumento de la actividad de la colagenasa en la EBDR [1] y podría ser un ejemplo de mecanismo estimulador de las citocinas. Además, es posible que exista menor vigilancia inmunitaria ante las células tumorales en la EB. Los estudios *in vitro*

han demostrado que los pacientes con formas más graves de EB tienen una cantidad reducida de linfocitos citolíticos naturales no funcionales [46] e igualmente una producción reducida de citocinas en las células mononucleares de sangre periférica [7].

Es posible que las observaciones que se han realizado en otras enfermedades sean aplicables a la EBDR, como por ejemplo el bien conocido fenómeno de la aparición de CEC en las dermatosis que dejan cicatrices. En un estudio se demostró, al comparar 21 CEC asociados a cicatrices de quemaduras y 50 CEC clásicos inducidos por radiación ultravioleta, que en los primeros había una mayor incidencia de mutaciones génicas del *Fas* (14,3 % frente al 0%) [20]. El *Fas* está ampliamente expresado en las células normales y las neoplásicas, y el sistema *Fas*-ligando de *Fas* es la principal vía de inducción de la apoptosis [21]. Un *Fas* mutado podría evitar la apoptosis de las células tumorales, lo cual facilitaría el desarrollo de la neoplasia. Si bien esta sería una posible explicación para los CEC asociados a cicatrices cutáneas (de importancia en los tumores asociados a la EB), hasta la fecha el gen *Fas* no ha sido estudiado en la EB. También podrían existir marcadores biológicos que reflejen una capacidad de invasividad metastásica del CEC. Shimuzu y cols. [41] demostraron mediante inmunohistoquímica que la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*) era mucho mayor en las metástasis de ganglios linfáticos de CEC que en los tumores cutáneos primarios. El EGFR no se pudo detectar en la piel sana, por lo que se supuso que probablemente confiera la capacidad metastásica en el CEC cutáneo. Esto tampoco ha sido estudiado en el CEC asociado a EB. Los CEC asociados a EBDR también expresan una actividad reducida de la proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulínico (IGFBP-3). Además, tanto el CEC asociado a la EBDR como el esporádico muestran una expresión aumentada de la glucoproteína transmembrana MUC1 [9].

En la actualidad existe poca información sobre la biología celular del CEC en la EB, especialmente sobre la expresión génica asociada al cáncer o sobre análisis mutacionales. Arbiser y cols. [2] observaron mutaciones en p53 e hipermetilación de p16ink4a en 3/8 CEC y 2/8 CEC asociados a EB. En el codón 176 del exón 5 en p53 se observó dos veces una transición de TGC a TAC, y un CEC contenía una transición de AGG a AAG en el codón 249 del exón 7. A diferencia de las mutaciones en p53 observadas en los CEC inducidos por radiación ultravioleta, estas mutaciones no afectaban a los codones que por lo general se afectan por la luz ultravioleta («identificadores UV»); estas mutaciones son más bien mutaciones distintivas por daño oxidativo en las bases de guanina del ADN e indican que es posible que en los CEC asociados a la EBDR actúen otras formas de mutagénesis además del daño directo de la radiación ultravioleta al ADN [10].

La hipermetilación de p16ink4a también es una característica distintiva de la carcinogénesis inducida por oxígeno reactivo [16]. Se conoce además que la estimulación crónica

por el factor de crecimiento ocasiona una producción prolongada de oxígeno reactivo, y que los cánceres asociados a la carcinogénesis inducida por oxígeno reactivo suelen ser mucho más invasores y muestran una hipermetilación de p16ink4a [1, 23, 26].

Recientemente, Ortiz-Urda y cols. [32] propusieron la existencia de un vínculo entre ciertas mutaciones en el gen del colágeno VII, *COL7A1*, que subyacen en la EBDR y la aparición de los CEC. Los autores señalaron que los pacientes con EBDR tienen una predisposición genética a la aparición de CEC invasores sólo cuando la molécula truncada de colágeno VII expresa un dominio N-terminal nocolagenoso (NC1) fundamental, el cual forma haces de fibrillas de anclaje y proporciona estabilidad a la zona de la membrana basal cutánea. Queratinocitos humanos cultivados de pacientes con EBDR trasplantados a ratones inmunodeprimidos ocasionaron el desarrollo de CEC sólo cuando la mutación de *COL7A1* dejaba intacto el dominio nocolagenoso aminoterminal (NC1) del colágeno VII, y más específicamente, las repeticiones tipo fibronectina III en el dominio NC1 (FNC1) que se unen a la laminina 332. En cambio, los queratinocitos de EBDR con mutaciones que anulaban completamente la expresión del dominio NC1 no produjeron neoplasias en este modelo experimental específico. Además, la introducción de los dominios NC1 o FNC1 en los queratinocitos de los pacientes con déficit de colágeno VII restableció la predisposición a la carcinogénesis, mientras que la introducción de NC1 sin repeticiones de fibronectina no lo hizo. Asimismo, estudios invasivos realizados *in vitro* confirmaron los resultados hallados *in vivo* y mostraron también que la interacción del dominio FNC1 con la laminina 332 era necesaria para que se desarrollara un fenotipo invasor [53]. Curiosamente, los anticuerpos que reconocieron específicamente el dominio FNC1 del colágeno VII evitaron el desarrollo del tumor o suprimieron la invasión de éste, cuando fueron administrados a ratones con CEC ocasionados por queratinocitos transformados por Ras/NF-kB procedentes de individuos sanos [32]. Por consiguiente, es posible que la convergencia de los dos mecanismos contribuya a la agresividad clínica de los CEC en los pacientes con EBDR en los que el dominio NC1 está presente. Mientras que la pérdida de células de anclaje dependientes del colágeno VII permite la diseminación de queratinocitos en el proceso metastásico, la retención del dominio NC1 permite la transducción de señales (mediante la actividad de la fosfoinositol-3-cinasa [PI3K]) que mantiene la supervivencia celular durante el tránsito hacia los lugares de metástasis [37].

Recientemente, se ha cuestionado la hipótesis de la necesidad de la expresión de NC1 para el desarrollo de CEC en pacientes con EBDR al aislarse queratinocitos de pacientes con EBDR y CEC donde no había expresión del procolágeno VII [35]. Es importante señalar que la formación de tumores dependiente de NC1 ha sido de momento descrita sólo en queratinocitos inmortalizados por la coexpresión de *Ha-Ras V12* e *IKB*α mutante para inhibir la actividad de NF-KB. Las mutaciones de *Ha-Ras* son relativamente infrecuentes en los CEC esporádicos [5, 34, 38] y, al menos en los fibroblastos, *Ha-Ras* solo ejerce un

efecto importante en la producción de componentes de la matriz extracelular, como la fibronectina y el colágeno de tipo I [28]. Este hecho complica la interpretación de los resultados en los queratinocitos que expresan *Ha-Ras V12*, en lo que se refiere a la composición de la matriz extracelular y la formación tumoral. Por tanto, será importante investigar si se requiere la expresión de NC1 para la carcinogénesis en modelos de CEC en EBDR, además del modelo *Ha-Ras V12/IKB*α (analizado en la Ref. [37]).

Melanoma maligno

En la población del estudio NEBR, tres niños con EBDR-HS, de 2,8, 6,5 y 12 años de edad, presentaron melanomas malignos [13]. Esto representó el 2,1% de todos los pacientes con EBDR-HS, con un riesgo acumulado para este tumor del 2,5% a los 12 años de edad. Este riesgo acumulado es superior al observado en cualquier otra genodermatosis, excepto en la xerodermia pigmentaria. Es importante señalar que todos estos melanomas aparecieron en piel intacta, y no en zonas con deformidades cicatriciales crónicas o en «nevos de EB», y fueron extirpados de forma satisfactoria, sin recidivas.

Carcinoma basocelular (CBC)

En personas que no están inmunodeprimidas, los CBC son la neoplasia más habitual y por lo general se originan en zonas de exposición solar crónica. En la cohorte del NEBR no se observó una frecuencia aumentada de CBC, excepto en los pacientes con EBS-DM, en los que se registró un riesgo acumulado del 43,6% a los 55 años [13], muy superior al observado en la población blanca sana de edad avanzada. Ninguno de estos CBC apareció en zonas de piel que no cicatrizaban o que tuvieran cicatrices crónicas, a diferencia de las zonas cutáneas generalmente asociadas a los CEC en pacientes con EBDR, lo cual apunta a la existencia de mecanismos patogénicos diferentes. Es posible que los CBC en la EBS-DM, el subtipo más grave de EBS, se produzcan como resultado de lesiones recurrentes crónicas en la capa basal de la epidermis, y que la continua formación de ampollas en los queratinocitos basales predisponga a la premalignización de estas células específicas, lo que a su vez podría conducir al desarrollo de un CBC.

Neoplasias extracutáneas

Sólo se han publicado unos pocos casos de neoplasias extracutáneas en la EB, como por ejemplo la aparición de un carcinoma epidermoide en el paladar duro de un paciente [27] y otro en el esófago de una mujer de 57 años con EBDR-I [17], o el de un sarcoma osteógeno

en la tibia de otro paciente [51]. Aunque los carcinomas epidermoides de la cavidad oral fueron infrecuentes entre los pacientes con EBDR del estudio del NEBR, no se observaron frecuencias aumentadas de ninguna otra neoplasia extracutánea en ningún tipo o subtipo de EB en comparación con la población estadounidense general [13].

Bibliografía

1. Arbiser JL, Fine JD, Murrell D, et al (1998) Basic fibroblast growth factor: a missing link between collagen VII, increased collagenase, and squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Mol Med 4:191–195
2. Arbiser JL, Fan CY, Su X, et al (2004) Involvement of p53 and p16 tumor suppressor genes in recessive dystrophic epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol 123:788–790
3. Bastin KT, Steeves RA, Richards MJS (1997) Radiation therapy for squamous cell carcinoma in dystrophic epidermolysis bullosa: case reports and literature review. Am J Clin Oncol (CCT) 20:55–58
4. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, et al (1999) Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 13:198–204
5. Campbell C, Quinn AG, Rees JL (1993) Codon 12 Harvey-ras mutations are rare events in non-melanoma human skin cancer. Br J Dermatol 128:111–114
6. Carter DM, Lin AN (1988) Wound healing and epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 124:732–733
7. Chopra V, Tyring SK, Johnson L, Fine JD (1990) Patients with severe forms of inherited epidermolysis bullosa exhibit decreased lymphokine and monokine production. J Clin Immunol 10:321–329
8. Christiano AM, Crollick J, Pincus S, Uitto J (1999) Squamous cell carcinoma in a family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa: a molecular genetic study. Exp Dermatol 8:146–152
9. Cooper HL, Cook IS, Theaker JM, et al (2004) Expression and glycosylation ofMUC1in epidermolysis bullosa-associated and sporadic cutaneous squamous cell carcinomas. Br J Dermatol 151:540–545
10. Esteller M, Herman JG (2004) Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. Oncogene 23:1–8
11. Fine J-D (2004) Possible role of sentinel node biopsy in the management of squamous cell carcinomas in inherited epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 140:1012–1013
12. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Suchindran C (2004) Chemoprevention of squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: results of a phase 1 trial of systemic isotretinoin. J Am Acad Dermatol 50:563–571
13. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Li K-P, Suchindran C (2008) Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: experience of the National EB Registry, 1986–2006 (submitted)
14. Georgeu GA, Ramsey KW, El-Muttardi N, et al (2002) Groin dissections in epidermolysis bullosa: a report of groin dissection for the control of metastatic squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa. Br J Plast Surg 55:678–682

15. Goldberg GI, Eisen AZ, Bauer EA (1988) Tissue stress and tumor promotion. Possible relevance to epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 124:737–741
16. Govindarajan B, Klafter R, Miller MS, et al (2002) Reactive oxygen-induced carcinogenesis causes hypermethylation of p16(Ink4a) and activation of MAP kinase. Mol Med 8:1–8
17. Horn HM, Tidman MJ (2002) The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 146:267–274
18. Hosokawa K, Yoshitatsu S, Kakibuchi M, et al (1998) Simultaneous manifestation of squamous cell carcinoma in identical twins with epidermolysis bullosa. Plast Reconstr Surg 102:448–449
19. Keefe M, Wakeel RA, DickDC(1988) Death from metastatic, cutaneous, squamous cell carcinoma in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa despite permanent inpatient care. Dermatologica 177:180–184
20. Lee SH, Shin MS, Kim HS, et al (2000) Somatic mutations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous squamous cell carcinoma arising from a burn scar. J Invest Dermatol 114:122–126
21. Leithauser F, Dhein J, Mechtersheimer G, et al (1993) Constitutive and induced expression of APO-1, a new member of the nerve growth factor/tumor necrosis receptor superfamily, in normal and neoplastic cells. Lab Invest 69:415–429
22. Lentz SR, Raish RJ, Orlowski EP, Marion JM (1990) Squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa. Treatment with systemic chemotherapy. Cancer 66:1276–1278
23. Linardopoulos S, Street AJ, Quelle DE, et al (1995) Deletion and altered regulation of p16INK4a and p15INK4b in undifferentiated mouse skin tumors. Cancer Res 55:5168–5172
24. Mallipeddi R (2002) Epidermolysis bullosa and cancer. Clin Exp Dermatol 27:616–623
25. Mallipeddi R, Wessagowit V, South AP, et al (2004) Reduced expression of insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) in squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 122:1302–1309
26. Martin EA, Robinson PJ, Franklin RA (2000) Oxidative stress regulates the interaction of p16 with Cdk4. Biochem Biophys Res Commun 275:764–767
27. Martinez L, Goodman P, Crow WN (1992) Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus and palate in epidermolysis bullosa: CT demonstration. J Computer Assisted Tomography 16:317–319
28. Martinez-Salgado C, Fuentes-Calvo I, Garcia-Cenador B, et al (2006) Involvement of H- and N-ras isoforms in transforming growth factor-beta1-induced proliferation and in collagen and fibronectin. Exp Cell Res 312:2093–2106
29. McGrath JA, Schofield OMV, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ (1991) Metastatic squamous cell carcinoma resembling angiosarcoma complicating dystrophic epidermolysis bullosa. Dermatologica 182:235–238
30. McGrath JA, Schofield OMV, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ (1992) Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. J Cutan Pathol 19:116–123
31. Monk BE, Pembroke AC (1987) Epidermolysis bullosa with squamous cell carcinoma. Clin Exp Dermatol 12:373–374
32. Ortiz-Urda S, Garcia J, Green CL, et al (2005) Type VII collagen is required for Ras-driven human epidermal tumorigenesis. Science 307:1773–1776
33. Parker SC, Schofield OMV, Black MM, Eady RAJ (1990) Non-lethal junctional epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma. In: Priestley GC, Tidman MJ, Weiss JB, Eady RAJ (eds) Epidermolysis bullosa: a comprehensive review of classification, management and laboratory studies. D. E. B. R. A. Berkshire UK

34. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, et al (1991) Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. Mol Carcinog 4:196–202
35. Pourreyron C, Cox G, Mao X, et al (2007) Patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa develop squamous-cell carcinoma regardless of type VII collagen expression. J Invest Dermatol 127:2438–2444
36. Reed WB, College J, Francis MJO, et al (1974) Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. Arch Dermatol 110:894–902
37. Rodeck U, Fertala A, Uitto J (2007) Anchorless keratinocyte survival: an emerging pathogenic mechanism for squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 16:465–467
38. Rumsby G, Carter RL, Gusterson BA (1990) Low incidence of ras oncogene activation in human squamous cell carcinomas. Br J Cancer 61:365–368
39. Saxena A, Lee JB, Humphreys TR (2006) Mohs micrographic surgery for squamous cell carcinoma associated with epidermolysis bullosa. Dermatol Surg 32:128–134
40. Schwartz RA, Birnkrant AP, Rubenstein DJ, et al (1981) Squamous cell carcinoma in dominant type epidermolysis bullosa dystrophica. Cancer 47:615–620
41. Shimizu H, Izumi H, Oga A, et al (2001) Epidermal growth factor receptor overexpression and genetic aberrations in metastatic squamous-cell carcinoma of the skin. Dermatology 202:203–206
42. Slater S, McGrath JA, Hobbs C, Eady RAJ, McKee PH (1992) Expression of mutant p53 gene in squamous cell carcinoma arising in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Histopathol 20:237–241
43. Smoller BA, McNutt NS, Carter DM, Gottlieb AB, Hsu A, Krueger J (1990) Recessive dystrophic epidermolysis bullosa skin displays a chronic growth-activated immunophenotype. Implications for carcinogenesis. Arch Dermatol 126:78–83
44. Swensson O, Christophers E (1998) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in 2 siblings complicated by multiple squamous cell carcinomas. Arch Dermatol 134:199–203
45. Terrill PI, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ (1992) The surgical management of dystrophic epidermolysis bullosa (excluding the hand). Br J Plast Surg 45:426–434
46. Tyring SK, Chopra V, Johnson L, Fine JD (1989) Natural killer cell activity is reduced in patients with severe forms of inherited epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 125:797–800
47. Vordermark JS, Jones BM, HarrisonDH(1985) Surgical approaches to block dissection of the inguinal lymph nodes. Br J Plast Surg 38:321–325
48. Weber F, Bauer JW, Sepp N, et al (2001) Squamous cell carcinoma in junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. Acta Derm Venereol 81:189–192
49. Wechsler HL, Kruglo FJ, Domonkos AN, Scheen SR, Davidson CL (1970) Polydysplastic epidermolysis bullosa and development of epidermal neoplasms. Arch Dermatol 102:374–380
50. Yamada M, Hatta N, Sogo K, et al (2004) Management of squamous cell carcinoma in a patient with recessive-type epidermolysis bullosa dystrophica. Dermatol Surg 30:1424–1429
51. Yamauchi Y, Takahashi K, ShiotsuH(1988) Osteogenic sarcoma of the tibia in a patient with epidermolysis bullosa dystrophica. Clin Orthopaed Rel Res 228:273–277
52. Yoshioka K, Kono T, Kitajima J, et al (1991) Squamous cell carcinoma developing in epidermolysis bullosa dystrophica. Int J Dermatol 30:718–721
53. Yuspa SH, Epstein EHJ (2005) Cancer. An anchor for tumor cell invasion. Science 307:1727–1728

2.2 Manifestaciones extracutáneas

2.2.1 Aspectos oftalmológicos de la epidermólisis bullosa

Josef Stoiber

La epidermólisis bullosa (EB) puede afectar tanto a la piel de los párpados como a la superficie ocular [6]. Esta última está integrada por la córnea, que es la parte transparente y más anterior del globo ocular, y por la conjuntiva. La córnea actúa más o menos como nuestra «ventana» al mundo. Las lesiones repetidas a esta estructura pueden producir un marcado deterioro visual, especialmente cuando quedan cicatrices. La continuación de la córnea en la periferia es una membrana transparente denominada conjuntiva, que cubre la parte anterior del ojo y la superficie interna de los párpados. Ambas, la córnea y la conjuntiva, tienen un epitelio escamoso estratificado y membranas basales semejantes a la de la piel. Por esta razón, ambas estructuras –en el caso de la epidermólisis bullosa– son propensas a lesiones por fricción, cuyo resultado son erosiones y ampollas. La densidad de las terminaciones de las fibras nerviosas sensitivas es extraordinariamente elevada en la capa superficial de la córnea, mayor incluso que en las caries dentales. Esta característica hace de la córnea el tejido más sensible del cuerpo humano, y dicha sensibilidad funciona como mecanismo protector contra los cuerpos extraños que podrían amenazar la integridad de la superficie ocular. En correspondencia, las lesiones corneales asociadas a la EB son por lo general extremadamente dolorosas, lo que empeora considerablemente la morbilidad global en estos pacientes.

Trastornos oculares en la epidermólisis bullosa

En la Tabla 2.2.1-1 se resumen las manifestaciones oculares más comunes en los pacientes con EB. Pueden existir tanto lesiones agudas como crónicas, especialmente en los subtipos de EB generalizados, más graves.

Se han documentado anomalías de la superficie ocular y los párpados en todos los tipos de EB. La incidencia de afectación ocular en general, así como la tasa de las distintas manifestaciones clínicas, varían considerablemente entre los distintos subtipos de EB, como resumieron Fine y cols. [5]

Tabla 2.2.1-1. Manifestaciones oftalmológicas en la EB

Erosiones y ampollas corneales
Cicatrices corneales
Formación de *pannus* corneal
Ensanchamiento del limbo corneal
Ampollas y erosiones de la conjuntiva
Simbléfaron
Ampollas y cicatrices en los párpados
Ectropión
Obstrucción de los conductos lagrimales

Epidermólisis bullosa simple

En la EB simple las afecciones oculares se observan con menos frecuencia y cuando existen, su evolución por lo general es leve. Sin embargo, la afectación de la córnea, con ampollas, erosiones y cicatrices, por ejemplo, se ha descrito en muchas cohortes de pacientes con EB [1, 5, 8]. En la numerosa población de pacientes del American National EB Registry (NEBR), las frecuencias de ampollas y erosiones oscilaron entre el 0,9% y el 6,2%; y en el caso de las cicatrices corneales, las frecuencias fueron menores (límites del 0,3% al 3,2%). En general, ambos tipos de lesiones corneales se producen con mayor frecuencia en la EBS generalizada. Se pueden detectar lesiones ampollosas en la capa profunda del epitelio corneal, asociadas a una membrana basal multilaminar irregular. Tong y cols. [11] encontraron vascularización corneal periférica en el 12% de sus pacientes, y todos tenían el subtipo de Dowling-Meara.

Epidermólisis bullosa juntural

Cerca del 40% de todos los pacientes con EBJ presentan signos oculares. En ellos es frecuente la formación de ampollas y de cicatrices en los párpados, y posteriormente de ectropión. Tong y cols. [11] encontraron queratitis secundaria a la exposición de la córnea en el 33% de los pacientes y cicatrices corneales en el 20%. Las erosiones corneales y las ampollas son especialmente frecuentes [10]. Entre los 230 pacientes con EBJ seguidos en el NEBR, se produjeron ampollas o erosiones en el 48% de los pacientes con EBJ de Herlitz y el 25% de pacientes con EBJ no-Herlitz, con relativamente escasa afectación de la conjuntiva [5].

Epidermólisis bullosa distrófica

Solo un reducido número de pacientes con EBDD presentan lesiones en las superficies ocular o palpebral, mientras que en los pacientes con EBDR, la enfermedad oftálmica es frecuente y grave. Existe afectación ocular aproximadamente en el 50% de estos pacientes

y la frecuencia es mayor en el subtipo de Hallopeau-Siemens. Fine y cols. [5] encontraron erosiones corneales recurrentes en el 74% de sus pacientes con EBDR, cicatrices corneales en el 50%, simbléfaron en el 10%, ectropión en el 7% y obstrucción de los conductos lagrimales en el 6%. El 38% de estos pacientes tenían visión defectuosa.

Epidermólisis bullosa adquirida

Si bien las manifestaciones oftálmicas en la EB hereditaria están bien descritas, se han publicado muy pocos informes sobre la afectación ocular en la EB adquirida [3, 4, 12]. En ésta se han descrito manifestaciones clínicas graves, como ectropión, simbléfaron y queratitis grave, que han producido incluso ceguera.

Signos clínicos

Ampollas y erosiones de la córnea

Las ampollas y erosiones de la córnea constituyen las manifestaciones oftálmicas más habituales en la EB [5], lo cual se debe principalmente a las semejanzas entre el epitelio de la piel y el de la córnea. La densidad de las terminaciones nerviosas sensitivas es muy elevada en el epitelio corneal; por tanto, una alteración de su integridad por lo general produce procesos patológicos muy dolorosos. Otros síntomas son fotofobia, lagrimeo, enrojecimiento del ojo y edema palpebral. Tan pronto como se rompe el techo de la ampolla (que la mayoría de las veces sucede tarde o temprano producto del parpadeo normal), una zona de la córnea se queda sin cobertura epitelial (o sea, se produce una erosión). Los niños son más propensos a las erosiones corneales, cuya frecuencia disminuye gradualmente hacia la edad adulta. Las ampollas y erosiones pueden producirse espontáneamente o después de un traumatismo menor, tan ínfimo como el frotarse los ojos. Incluso una rotura de la película lagrimal en los días de mucho viento puede desencadenar la formación de ampollas en la córnea. La mayoría de las veces las ampollas se producen durante las horas matutinas, poco después del despertar. Durante el sueño, la producción de lágrimas se reduce de forma significativa, por lo que la porción interior de los párpados podría pegarse a la superficie epitelial de la córnea. Cuando los ojos se abren de forma brusca al despertar, la capa epitelial puede romperse y se producen lesiones en el epitelio.

Estas lesiones epiteliales pueden detectarse fácilmente con una lámpara de hendidura. Después de teñir la córnea con fluoresceína e iluminarla con luz azul, las lesiones del epitelio se observan en color verde (Fig. 2.2.1-1). Para hacer el diagnóstico (especialmente en los niños) puede ser útil aplicar colirios anestésicos. No obstante, éstos no se deben entregar a los pacientes o sus familiares, pues la aplicación frecuente retrasa la cicatrización e incrementa el

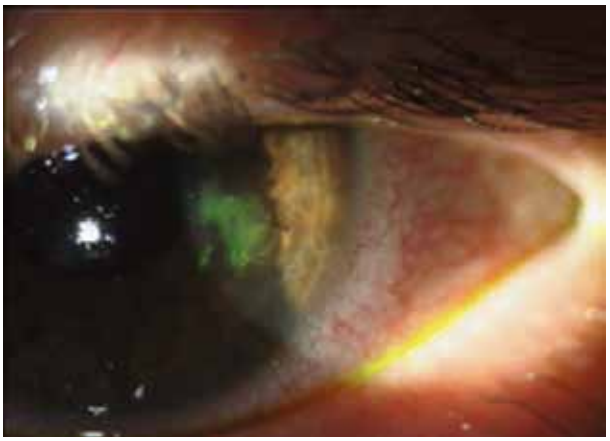


Fig. 2.2.1-1. Erosión corneal, lesión epitelial teñida con fluoresceína.

riesgo de que aparezca una úlcera corneal. Nunca se debe forzar la apertura de los párpados para establecer diagnósticos, pues ello podría ocasionar todavía más daño a la piel de éstos.

La curación espontánea de las erosiones por lo general ocurre en dos o tres días, sin cicatriz residual. Como el epitelio intacto también actúa como eficaz barrera contra los microorganismos, es recomendable usar pomadas antibióticas para evitar la infección hasta que el epitelio cicatrice por completo. El parpadeo produce más fricción sobre la lesión epitelial, y por consiguiente, más dolor. Por ello, la inmovilización del párpado con un parche sobre el ojo puede ser útil para el paciente. Sin embargo, en los pacientes con EB debe evitarse terminantemente el empleo de esparadrapo, pues producen daño mecánico a la piel. En cambio, los vendajes de tipo «pirata» sí pueden usarse como alternativa. En los niños pequeños debe comprobarse con regularidad la posición correcta de la almohadilla, pues la propia almohadilla puede ocasionar más daño por fricción. Para aliviar el dolor puede ser de gran ayuda administrar analgésicos orales. Se pueden usar gafas de sol para reducir los síntomas de fotofobia, especialmente cuando la luz solar es intensa.

Durante el día, se pueden usar lubricantes, geles o lágrimas artificiales para reducir la fricción de los párpados contra el ojo, principalmente cuando los pacientes tienen afecciones de la película lagrimal o una superficie ocular irregular. La aplicación habitual profiláctica de estos productos puede reducir la incidencia de lesiones corneales. La mayoría de los productos que se encuentran en el mercado son eficaces para lubricar la superficie ocular y la mayoría de ellos contiene sustancias químicas que reducen el riesgo de contaminación. Los conservantes no son un problema cuando las gotas se administran solo unas pocas veces al día o durante un período corto. Pero cuando se administran con mayor frecuencia, la acumulación de conservantes tiene efectos negativos sobre la película lagrimal y el epitelio

corneal. Algunos pacientes pueden presentar también hipersensibilidad a los conservantes, por lo que actualmente se comercializan numerosos tipos de lágrimas artificiales que no los contienen. Estas últimas se distribuyen en frascos especiales o en envases monodosis, para mantener la esterilidad mientras se usen. Se ha demostrado que el ácido hialurónico en las lágrimas artificiales (una sustancia que se encuentra de forma natural en el cuerpo humano, p. ej., en el líquido sinovial) es beneficioso y, en cierta medida, superior a otros componentes. Además de sus excelentes propiedades antiinflamatorias y lubricantes, el ácido hialurónico ha demostrado mejorar la cicatrización epitelial. Para reducir la incidencia de ampollas y erosiones también puede ser eficaz el uso de pomadas que contengan vitamina A, pues evitan que la parte interior de los párpados y el epitelio corneal se adhieran durante la noche, por lo que las pomadas suelen administrarse justo antes de ir a dormir. Sin embargo, durante el día deben evitarse, pues provocan visión borrosa.

Cicatrización de la córnea

Cuando se produce una infección secundaria a una erosión corneal, es posible que se produzcan cicatrices en el tejido corneal. Las cicatrices en la periferia de la córnea por lo general no afectan a la visión (Fig. 2.2.1-2). Sin embargo, cuando se afecta la porción central de la córnea (Fig. 2.2.1-3), puede producirse como consecuencia una reducción de la agudeza visual.

Pannus *corneal*

El *pannus* es una vascularización superficial de la córnea, con infiltración de tejido inflamatorio-conjuntivo-de granulación. Por lo general es secundario a una infección de la córnea.

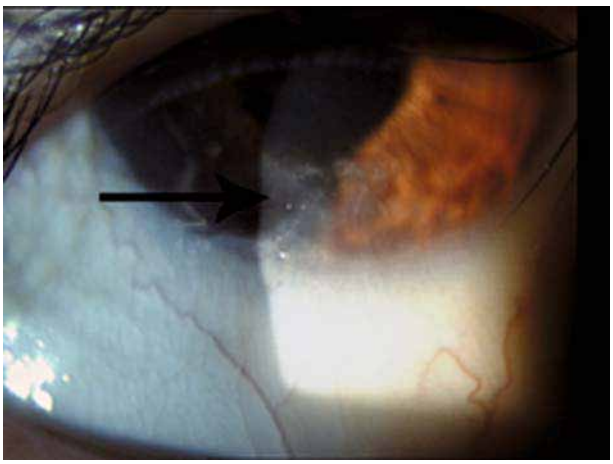


Fig. 2.2.1-2. Cicatriz *(flecha)* en la periferia de la córnea de una mujer de 28 años de edad, con EBDR-HS.

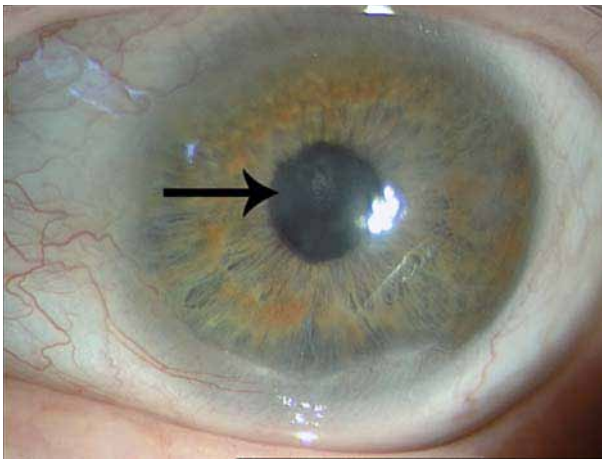


Fig. 2.2.1-3. Cicatriz en el centro de la córnea *(flecha),* que afecta a la visión en una mujer de 34 años, con EBDR-HS.

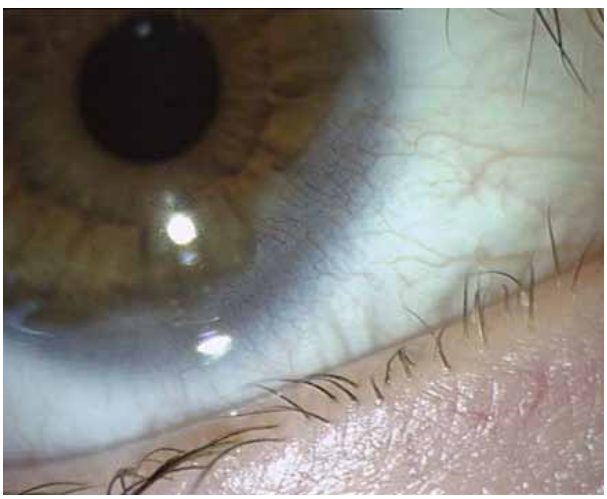


Fig. 2.2.1-4. Limbo corneal ancho en un niño de 4 años, con EBDR-nHS.

Ensanchamiento del limbo corneal

La zona periférica de la córnea próxima al limbo (o sea, la unión entre la córnea y la conjuntiva) puede estar marcadamente opaca. Este fenómeno se denomina *limbo ancho* y ocurre principalmente en pacientes con EB distrófica. No afecta la agudeza visual del paciente (Fig. 2.2.1-4).

Ampollas y erosiones de la conjuntiva

Las ampollas y erosiones también pueden desarrollarse en la conjuntiva. Comparada con la afección de la córnea, ésta es generalmente menos dolorosa y los síntomas, más leves. El tratamiento y la profilaxis son básicamente los mismos de las erosiones corneales.

Fig. 2.2.1-5. Simbléfaron en una niña de 10 años, con EBDR-HS.

Fig. 2.2.1-6. Simbléfaron masivo en una niña de 7 años, con EBDR-HS.

Simbléfaron

Las lesiones frecuentes de la conjuntiva pueden resultar en deformidad cicatricial y simbléfaron, que consiste en la fusión de la parte interior de los párpados con la conjuntiva adyacente (Fig. 2.2.1-5), o incluso con la córnea (Fig. 2.2.1-6). Ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con EBDR (aproximadamente en el 10%) y con EBJ (~5%) [5]. Puede tratarse de forma conservadora con lágrimas artificiales al principio; pero las adherencias suelen empeorar a largo plazo. Cuando el globo ocular pierde su movilidad o disminuye la agudeza visual producto de la afectación de la córnea, debe considerarse la posibilidad del

Fig. 2.2.1-7. Ampollas en el párpado inferior de una niña de 12 años, con EBJ.

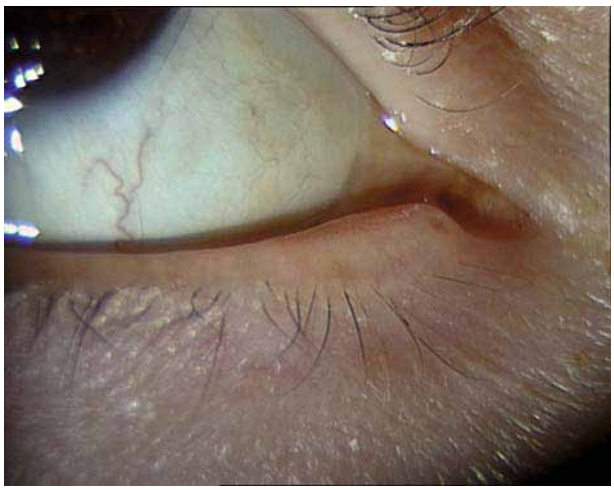


Fig. 2.2.1-8. Ectropión leve en el párpado inferior y eversión del punto lagrimal en una mujer de 28 años, con EBDR-HS.

Fig. 2.2.1-9. Simbléfaron y obstrucción del conducto lagrimal en una mujer de 28 años, con EBDR-HS.

tratamiento quirúrgico, y ofrecerse a los pacientes o los padres. El tratamiento de elección es la lisis del simbléfaron, con queratectomía laminar o sin ella (en el caso de opacidades de la córnea). Para reducir el riesgo de recidiva, se puede utilizar amnios para reemplazar las superficies dañadas y para reconstruir el saco conjuntival [2, 7].

Ampollas de los párpados

Como en cualquier otra zona del cuerpo de un paciente con EB, la piel de los párpados puede afectarse por la aparición de ampollas (Fig. 2.2.1-7). Especialmente en los niños, es resultado de frotarse los ojos (sobre todo cuando están cansados). Estas ampollas se tratan

como cualquier otra. Sin embargo, debido a su ubicación difícil, el tratamiento con apósitos sigue siendo un problema.

Ectropión

La formación repetida de ampollas puede dejar deformidades cicatriciales, que pueden producir deformidad y eversión de los bordes palpebrales, lo que impide que los ojos se cierren por completo (Fig. 2.2.1-8). Los párpados pueden quedar semiabiertos, incluso durante el sueño (lagoftalmos). Como consecuencia, el funcionamiento anómalo de los párpados con frecuencia exacerba las afecciones de la superficie ocular ya existentes. Por las noches debe aplicarse una pomada para evitar que los ojos se sequen y, en los casos graves, puede considerarse una cirugía correctora de los párpados.

Obstrucción de los conductos lagrimales

La formación de cicatrices en los párpados también puede afectar a los puntos lagrimales inferior y superior (Fig. 2.2.1-9), y producir una obstrucción de los conductos lagrimales. Como consecuencia, las lágrimas no pueden drenarse por el conducto nasolagrimal y los pacientes refieren lagrimeo exagerado (epífora). El tratamiento quirúrgico es difícil, pues existe un alto riesgo de recidiva.

Película lagrimal

En algunos pacientes con EB, especialmente en el subtipo de Hallopeau-Siemens [9], se ha encontrado parcialmente reducida la calidad de la película lagrimal, lo que contribuye a agravar las afecciones de la superficie del ojo. Ha resultado beneficiosa la aplicación de lubricantes sin conservantes, pomadas con vitamina A o colirios de suero autógeno.

Errores de refracción

Los errores de refracción, como la miopía, la hipermetropía o el astigmatismo son más coincidencia que productos de la EB. Sin embargo, el uso de gafas puede causar daños en la piel, por la fricción detrás de las orejas o en el puente de la nariz. Tanto la montura como las lentes deben ser lo más ligeras posible para reducir la presión sobre el puente de la nariz. Siempre se debe favorecer el uso de lentes de diámetro pequeño, pues así el peso de las gafas se reduce considerablemente. El riesgo de formación de ampollas en estas zonas se reduce almohadillando la montura sobre las orejas y la nariz. Para los niños pequeños, los puentes de silicona con forma de silla de montar parecen ser mucho mejores que las almohadillas convencionales para la nariz, pues distribuyen la presión en una zona mayor (Fig. 2.2.1-10).

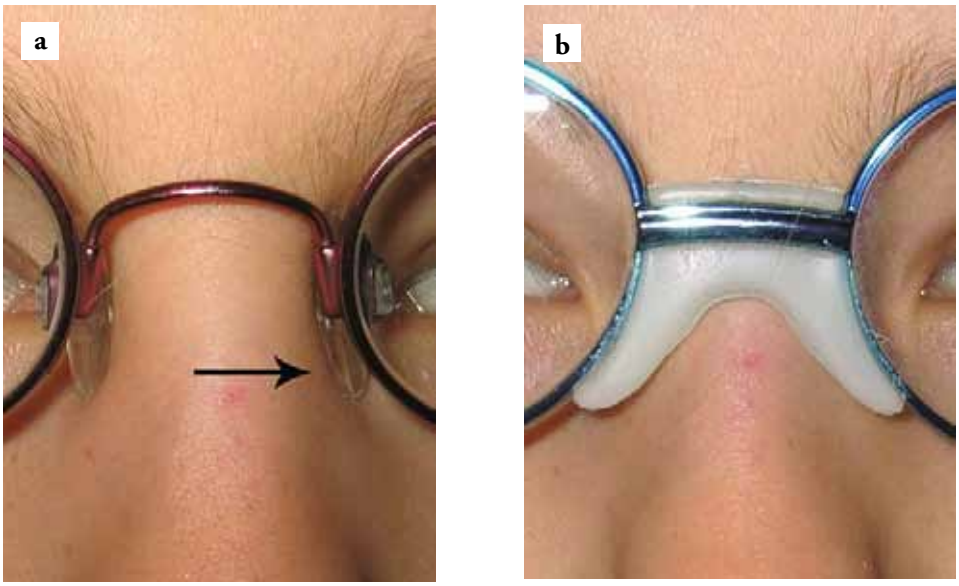


Fig. 2.2.1-10. a y **b)** Debe evitarse la fricción sobre el puente de la nariz. Los puentes de silicona con forma de silla de montar parecen ser mucho mejores que las almohadillas convencionales para la nariz, pues distribuyen la presión en una zona mayor.

Los pacientes con EB pueden usar lentillas blandas. Éstas, además de corregir el error de refracción, también proporcionan una cobertura protectora y pueden usarse como alternativa al parche cuando existe una lesión epitelial. Si se decide usarlas, deben ser siempre ajustadas y supervisadas por un oftalmólogo.

Bibliografía

1. Adamis AP, Schein OD, Kenyon KR (1993) Anterior corneal disease of epidermolysis bullosa simplex. Arch Ophthalmol 111:499–502
2. Altan-Yaycioglu R, Akova YA, Ota S (2006) Amniotic membrane transplantation for treatment of symblepharon in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Cornea 25:971–973
3. Bauer JW, Schaeppi H, Metze D, et al (1999) Ocular involvement in IgA epidermolysis bullosa acquisita. Br J Dermatol 141:887–892
4. Dantas PE, Nishiwaki-Dantas MC, Seguim MH, Cursino JW (2001) Bilateral corneal involvement in epidermolysis bullosa acquisita. Cornea 20:664–667
5. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry. Am J Ophthalmol 138:254–262

6. Gans LA (1988) Eye lesions of epidermolysis bullosa: clinical features, management, and prognosis. Arch Dermatol 124:762–764
7. Goyal R, Jones SM, Espinosa M, Green V, Nischal KK (2006) Amniotic membrane transplantation in children with symblepharon and massive pannus. Arch Ophthalmol 124:1435–1440
8. Granek H, Baden HP (1980) Corneal involvement in epidermolysis bullosa simplex. Arch Dermatol 98:469–472
9. Matsumoto, Dogru M, TsubotaK(2005) Ocular surface findings in Hallopeau-Siemens subtype of dystrophic epidermolysis bullosa: report of a case and literature review. Cornea 24:474–479
10. McDonnell PJ, Schofield OMV, Spalton DJ, Eady RAJ (1989) Eye involvement in junctional epidermolysis bullosa. Arch Ophthalmol 107:1635–1637
11. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al (1999) The eye in epidermolysis bullosa. Br J Ophthalmol 83:323–326
12. Zierhut M, Thiel H-J, Weidle EG, Steuhl K-P, Sonnichsen K, Schaumburg-Lever G (1989) Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. Arch Ophthalmol 107:398–401

2.2.2 Complicaciones otorrinolaringológicas

Martin Laimer

En la literatura médica se han documentado repetidas veces complicaciones otorrinolaringológicas (ORL) en casi todos los subtipos de EB [3], como la afectación de las vías respiratorias altas, que puede tener consecuencias potencialmente mortales. Por desgracia, estos datos se basan en un escaso número de casos publicados y de series de casos, así como en experiencias aisladas de unos pocos expertos; por consiguiente, este tipo de información podría dar lugar a informes imprecisos, por exceso o por defecto. En consecuencia, esta información podría estar sesgada, pues un grupo determinado de pacientes fueron estudiados principalmente por la presencia de una o más manifestaciones clínicas que eran de interés especial para los autores. Además, como la cantidad de pacientes estudiados es reducida, la importancia clínica y la significación estadística de las observaciones publicadas tienen una fiabilidad escasa o nula. Por tanto, no es fiable extrapolar la frecuencia relativa de aparición de muchos de los signos ORL documentados a la población general con EB. Además, no hay datos sobre la frecuencia de aparición de cada uno de los síntomas ORL en los distintos subtipos de EB y tampoco cuantifican el riesgo de padecerlos.

En un intento de tratar estas cuestiones, Fine [3] y Hore [6] publicaron recientemente su experiencia acumulada sobre afecciones ORL en pacientes con EB. Las observaciones de Fine se basan en 16 años de estudios transversales y longitudinales del National Epidermolysis Bullosa Registry (NEBR) de EE.UU., la mayor cohorte del mundo de pacientes con EB bien descritos, cuyos datos demográficos son muy similares a los del resto de la población estadounidense y a los hallados en cohortes de pacientes con EB en otras partes del mundo.

Hore y cols. realizaron una revisión retrospectiva de casos publicados de pacientes con EB que habían sido remitidos al servicio de otorrinolaringología del Great Ormond Street Hospital, de Londres (Reino Unido), que es un hospital pediátrico de atención terciaria vinculado al servicio nacional de EB que se dedica a la atención de niños con esta genodermatosis. El propósito de ambos grupos de autores era proporcionar datos epidemiológicos sobre el riesgo de padecer determinadas complicaciones ORL extracutáneas, que podrían influir considerablemente a la hora de pronosticar qué pacientes tienen mayor riesgo de determinadas manifestaciones clínicas, la intensidad de monitorización que se necesita y el momento idóneo para intervenciones médicas y quirúrgicas cuando estén indicadas [3,6].

Sus análisis permiten actualmente y por primera vez realizar un enfoque epidemiológico para relacionar y estratificar afecciones ORL específicas de la enfermedad en los pacientes con EB.

Vías respiratorias superiores

En los últimos años, la inspección de las vías respiratorias superiores mediante endoscopia, laringoscopia indirecta o en exploraciones post mortem, ha revelado diversas manifestaciones de la EB. Los signos y síntomas comprenden llanto débil y ronco, disfonía, estridor inspiratorio, edema de partes blandas, formación de vesículas y ampollas en todas las estructuras laringotraqueales, ulceraciones y engrosamiento y formación de cicatrices en las cuerdas vocales falsas y verdaderas. Además, se ha encontrado (como se resume en [3]) formación de membranas luminales, seudomembranas, deformación de otras estructuras de partes blandas, exceso de tejido de granulación, quistes submucosos secundarios a la obstrucción de las glándulas seromucinosas por metaplasia escamosa y, lo que es más importante, estrechamiento o estenosis de las vías respiratorias superiores, clínicamente significativa.

Según los estudios de Fine y Hore [3, 6], las complicaciones laríngeas se pueden predecir por el tipo de EB. La EB simple de Weber-Cockayne (EBS-WC) y la EB de Köbner (EBS-K) no afectan específicamente a la laringe o la faringe. La EBS de Dowling-Meara (EBS-DM), en la que existe una formación de ampollas herpetiformes generalizadas mucho más grave, se asoció a llanto débil y ronquera en aproximadamente el 7% de todos los pacientes [3]. En esta variante, el estridor inspiratorio se produjo con una frecuencia del 3,51% [3]. En la EBS con distrofia muscular (EBS-MD) se documentó estridor debido a la formación de cicatrices supraglóticas y la consiguiente necesidad de traqueotomía [6]. Es importante destacar que la plectina tiene una amplia distribución tisular y también se encuentra en el epitelio de las vías respiratorias. Los pacientes con este subtipo infrecuente de EB deberían por tanto ser remitidos a un otorrinolaringólogo tan pronto como se detecten los primeros síntomas respiratorios, y recibir tratamiento conjunto en consultas regulares [6].

En ocasiones la EB distrófica afecta a la laringe, aunque parece que las complicaciones son poco frecuentes. Se ha comunicado ronquera crónica sólo en el 1,6%, 5,8% y 3,8% de los pacientes con EBDD, EBDR-HS y EBDR-nHS, respectivamente [3]. Sin embargo, se ha informado de casos esporádicos de estridor causado por estenosis de la glotis y supraglótica, que han requerido traqueotomía [6].

En cambio, la afectación de las vías respiratorias superiores es un fenómeno frecuente en ambos subtipos de EB juntural. La complicación más común es la ronquera crónica o un llanto débil, observada en casi el 50% y un tercio de todos los pacientes con EBJ-Herlitz (EBJ-H) y EBJ-no Herlitz (EBJ-nH), respectivamente [3]. En el caso del estridor inspiratorio se han documentado frecuencias ligeramente inferiores (hasta el 44,19% en la EBJ-H) [3]. Las secuelas conocidas del estadio terminal de la EB juntural (EBJ) grave, como la formación de membranas en la laringe, la estenosis o la obstrucción de las vías respiratorias, se registran en el 12,37% y 26,83% de los pacientes con EBJ-nH y EBJ-H, respectivamente [3].

Para dar una idea de cuándo es más probable que ocurran complicaciones potencialmente fatales con el tiempo, o del riesgo acumulado de padecerlas, Fine y cols. realizaron análisis de mortalidad en toda la población del estudio del NEBR [3]. Sobre la base de sus resultados, pronosticaron que el riesgo acumulado de estenosis laríngea, estrechamiento u obstrucción total de las vías respiratorias en la EBJ-H es aproximadamente del 13% ya al año de edad, estabilizándose en un riesgo del 40% a los 6 años de edad. De forma análoga, pronosticaron que en los niños con EBJ-nH el riesgo es del 8,3% a la edad de 1 año y del 12,75% a los 9 años o después de esta edad. La estenosis o el estrechamiento laríngeos también suelen ser muy poco frecuentes en la infancia en pacientes con EBS no clasificada y con EBDR-HS (0,43% y 0,81%, respectivamente, a los 8 años de edad). A los 30 años casi el 5% de todos los pacientes con EBDR-HS también habrán presentado esta complicación. Sin embargo, este último dato coincide con el período de edad en el que los pacientes con EBDR-HS presentan habitualmente carcinomas espinocelulares cutáneos metastásicos, lo que no permite diferenciar si este estrechamiento documentado de las vías respiratorias es reflejo de la formación de ampollas en la laringe y sus secuelas, o la compresión por masas tumorales metastásicas [3]. Los pacientes con EBDD tienen solo un riesgo ínfimo de presentar esta complicación (0,89% a los 40 años o después), y no existe en pacientes con EBS-WC o EBS-K [3]. Aunque otros autores han documentado casos de estenosis de las vías respiratorias superiores en pacientes con EBS-DM [1, 7, 9, 11], este fenómeno no se ha observado aún en la población del NEBR, lo que probablemente es reflejo de la rareza de este subtipo de EBS y por tanto de esta complicación en estos pacientes concretos.

Teniendo en cuenta estos resultados, el comienzo de la afectación laringotraqueal clínicamente significativa, ocurre ciertamente en edades muy tempranas, especialmente en pacientes con EBJ, y en una significativa minoría de pacientes está presente ya en el primer

año de vida. Por consiguiente, es importante la vigilancia precoz de estos pacientes pues la afectación laringotraqueal en la EB se asocia a muerte por obstrucción súbita y completa de las vías respiratorias. El riesgo de estenosis o estrechamiento laríngeos se estabiliza a mediados de la infancia en los dos subtipos más importantes de EBJ, lo cual elimina la necesidad de continuar una vigilancia estrecha después de los 6 a 9 años [3]. Es poco probable que la actividad de la enfermedad en las vías respiratorias superiores cese en este momento. Más bien, lo más probable es que los signos y síntomas de obstrucción de las vías respiratorias sean clínicamente indetectables después de esa edad, debido al aumento del diámetro de la luz de las vías respiratorias propio del crecimiento.

Las intervenciones terapéuticas en caso de afectación de las vías respiratorias superiores han de ser adecuadas, eficaces y, cuando el riesgo sea importante, también preventivas. El estridor leve puede tratarse con dexametasona, nebulizadores adrenalina y oxígeno humidificado (como se resume en [3]). Si los síntomas empeoran, está indicada una traqueotomía. La microlaringoscopia y la broncoscopia con posibilidad de utilizar láser y disección cortante (p. ej., en caso de otros defectos anatómicos como cicatrices interaritenoideas, membranas en la comisura anterior o la glotis) son abordajes adicionales para el restablecimiento de las vías respiratorias. Constituye un avance prometedor el uso complementario de mitomicina C tópica, un agente alquilante que inhibe el ADN y la síntesis de proteínas, aplicada durante la microlaringoscopia al tejido de granulación en las estenosis glóticas incipientes [6].

Los análisis retrospectivos de la población del estudio, realizados por Fine y cols. [3], revelaron que en los dos subtipos de EB con mayor riesgo conocido de estenosis laríngea u obstrucción, el 24,44% y el 6,74% de todos los pacientes con EBJ-H y EBJ-nH, respectivamente, habían recibido una traqueotomía. Solo en unos pocos pacientes con EB también se habían realizado amigdalectomías y adenoidectomías. No se encontró una relación clara entre la frecuencia con que se realizaron estos dos últimos procedimientos y la gravedad relativa de la EB presente. Dadas las escasas publicaciones sobre afectación grave de las vías respiratorias superiores, algunos expertos han recomendado realizar traqueotomías, de forma precoz y programada, en los lactantes con EBJ y afectación documentada de la región laringotraqueal, especialmente porque en niños con EBJ se han producido oclusiones súbitas y mortales de las vías respiratorias, incluso en niños con sintomatología previa mínima. Estas complicaciones mortales probablemente se deben a la obstrucción aguda de las vías respiratorias superiores por la oclusión súbita de su luz por ampollas o edemas difuso, habitualmente de los tejidos supraglóticos, o como resultado de la afectación pulmonar progresiva por el desarrollo de estenosis graves o la formación progresiva de cicatrices alrededor y encima de las cuerdas vocales verdaderas [3]. Otras causas de tipo oclusivo documentadas comprenden la formación de quistes en los pliegues aritenoepiglóticos o la presencia de grandes acumulaciones intraluminales de un exceso de tejido de granulación secundario a

ampollas en los bordes de las cuerdas laríngeas [3, 6]. Por consiguiente, hay que evitar la retirada precoz de la cánula, por la posibilidad de actividad crónica de la enfermedad y la posible necesidad de una segunda traqueotomía más tarde [3].

Otros autores manifiestan su preocupación en contra de la traqueotomía, por el escaso número de casos publicados, los problemas técnicos relacionados con la realización de dicho procedimiento en niños tan pequeños, y la ausencia de datos publicados que documenten la supervivencia a largo plazo de más de unos pocos pacientes con EB tratados de esta forma y en los que haya sido posible retirar la cánula satisfactoriamente (como se resume en [3]). Por otra parte, algunos pacientes con EB han fallecido a pesar de una traqueotomía satisfactoria, probablemente por la afectación progresiva de otras partes de las vías respiratorias superiores.

Sin embargo, como ahora es posible evitar la muerte por otras causas de un subgrupo importante de niños con EBJ, principalmente por septicemia, muchos expertos consideran que la posibilidad de evitar la obstrucción de las vías respiratorias en estos pacientes parece pesar más que cualquier preocupación sobre los riesgos quirúrgicos de la realización de una traqueotomía programada [3]. Los nuevos avances en materia de cuidados anestésicos antes durante y después de la cirugía, favorecen por añadidura la perspectiva de que la traqueotomía pueda ser una intervención preventiva viable a largo plazo, que salve vidas [6, 10].

Afectación de los oídos y la nariz

La otitis media es un fenómeno frecuente en todos los subtipos de EB (intervalo del 9,33% al 23,53%) [3]. Sin embargo, no existe una relación evidente entre la gravedad relativa de la enfermedad y la frecuencia con que ocurre este tipo de afección. Por tanto, es comprensible que en estos momentos no se considere que esta enfermedad ORL esté específicamente relacionada con la EB. En cambio, la otitis externa crónica tiene una alta frecuencia, de hasta el 9,5%, en los tres subtipos de EB, EBJ-H, EBDR-HS y EBDR inversa [3], en los cuales existe el mayor riesgo de afectación grave de otros tejidos revestidos por epitelio directamente adyacentes a la piel. Por ello, la colonización e infección de la piel cuya barrera está debilitada, puede constituir una fuente de bacterias.

De acuerdo con las experiencias de Fine y Hore, la estenosis del conducto auditivo externo que afecta tanto a la parte cartilaginosa como a la ósea, es un fenómeno poco frecuente, y en los pacientes del NEBR se registró entre el 0,2% en la EBS y el 2,1% en la EBDR [5, 8]. Entre los pacientes con EBDR, la frecuencia es del 10,0% en la EBDR-inversa y del 2,0% y el 1,8% en la EBDR-HS y la EBDR-nHS, respectivamente.

Se documentó hipoacusia (de causa no especificada) en solo una minoría de pacientes de todos los subtipos más importantes de EB, excepto uno, lo cual indica que esta última afección no está relacionada con la epidermólisis subyacente. No obstante, una publicación de casos anterior atribuyó la hipoacusia de conducción a la estenosis del conducto auditivo externo [4]. Por el contrario, Fine y cols. [3] informaron que casi una cuarta parte de todos los pacientes con EBDR-inversa habían tenido algún tipo de deficiencia auditiva. Sin embargo, los autores señalaron que esta frecuencia podría estar artificialmente elevada, dado el pequeño número de pacientes que padece este subtipo de la enfermedad [3]. Por tanto, actualmente no se considera que esta afectación ORL esté relacionada de forma específica con la EB [6].

Fine y Hore no observaron complicaciones nasales clínicamente significativas en ningún subtipo de EB. Es importante señalar que tampoco hubo una frecuencia aumentada de atopia (asma, rinitis alérgica primaveral y eccema) en ninguno de los tipos importantes de EB [3].

Las opciones terapéuticas de la afectación auditiva en la EB son principalmente sintomáticas [8]. En la otitis externa, la aspiración periódica no evita las recurrencias a corto plazo [6]. En la otitis media, puede ser necesaria la aplicación de tubos de drenaje timpánico [6]. El tratamiento sintomático consiste en la limpieza con solución salina estéril normal y, en los episodios repetidos, gotas óticas con agentes antisépticos y antibacterianos. Debe ser un objetivo general el uso limitado de antibióticos (tópicos o sistémicos), para evitar la aparición de resistencias, pues puede representar un problema de por vida en la EB [6]. Entre los fármacos sistémicos que se han utilizado con resultados variables se encuentran fenitoína, vitamina E, minociclina, ciclosporina y ácido retinoico. La escisión de las cicatrices, la ampliación del conducto óseo y la colocación de injertos de espesor parcial, se han descrito en pacientes con estenosis de los conductos auditivos externos. Por otra parte, se han utilizado, también con resultados variables, aloqueratinocitos y queratinocitos cultivados [2, 12].

En caso de hipoacusia neurosensorial profunda, están indicados los implantes cocleares, un abordaje con claros beneficios y sin complicaciones intraoperatorias o posquirúrgicas considerables [6].

Las costras nasales y la rinitis intrínseca (EBDR) –la última no se considera relacionada de forma específica con la EB– pueden ser tratadas de forma eficaz con esteroides tópicos y aerosol nasal de solución salina [6].

Bibliografía

1. Buchbinder LH, Lucky AW, Ballard E, et al (1986) Severe infantile epidermolysis bullosa simplex: Dowling-Meara type. Arch Dermatol 122:190–198

2. Dunhill MGS, Eady RAJ (1995) The management of dystrophic epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 20:179–188
3. Fine J-D, Johnson LB, WeinerM, SuchindranC(2007) Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa. Laryngoscope 117:1652–1660
4. Fine JD, Johnson LB, Moshell A, Suchindran C (1999) The risk of selected major extracutaneous outcomes in inherited epidermolysis bullosa: lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
5. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Extracutaneous features of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa Registry experience. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
6. Hore I, Bajaj Y, Denyer J, et al (2007) The management of general and disease specific ENT problems in children with epidermolysis bullosa – a retrospective case note review. J Ped Otorhinolaryngology 71:385–391
7. Horn HM, Tidman MJ (2000) The clinical spectrum of epidermolysis bullosa simplex. Br J Dermatol 142:468–472
8. Kastanioudakis I, Bassioukas K, Ziavra N , Skevas A (2000) External ear involvement in epidermolysis bullosa. Otolaryngol Head Neck Surg 122:618
9. Mellerio JE, Smith FJD, McMillan JR, et al (1997) Recessive epidermolysis bullosa simplex associated with plectin mutations: infantile respiratory complications in two unrelated cases. Br J Dermatol 137:898–906
10. Scherhag A, DickW(1998) Special aspects of anesthesia in patients with epidermolysis bullosa based on a case example. Anaesthesiol Reanim 23:129–133
11. Shemanko CS, Horn HM, Keohane SG, et al (2000) Laryngeal involvement in the Dowling-Meara variant of epidermolysis bullosa simplex with keratin mutations of severely disruptive potential. Br J Dermatol 142:315–320
12. Wojnaroska F, Eady RAJ, BurgeSM(1998) Bullous eruptions. In: Champion RH, Burns D, Burton JL, Breathnach SM (eds) Textbook of dermatology, 6th edn. Blackwell Science, Oxford

2.2.3 Afectación intrabucal

Martin Laimer y Elke Nischler

Dependiendo del subtipo específico de EB, es posible observar una afectación variable de las partes blandas y duras de la cavidad bucal. Los tipos y gravedad de las manifestaciones clínicas intrabucales varían considerablemente en toda la gama de formas de EB, aunque la fragilidad de los tejidos bucales y la formación de ampollas bucales se observan en todos los tipos de EB, incluso en los subtipos como la EBS-WC, que tradicionalmente se han considerado extremadamente localizados y sin afectación extracutánea importante. Algunas manifestaciones intrabucales se limitan principalmente a los subtipos inconfundibles, como la deformidad cicatricial grave de partes blandas que se produce habitualmente en la EBDR-HS, la EBDR-inversa y, en menor grado, también en la EBJ-H, o la hipoplasia del esmalte dental, un signo característico en todos los subtipos de EBJ. Estas complicaciones constituyen un reto considerable tanto para los abordajes terapéuticos como profilácticos, y una fuente de tensión psicológica para los pacientes. Un importante problema a la hora de valorar la variedad de afecciones intrabucales asociadas a la EB es la escasa información que se encuentra en la literatura médica de hasta hace unos años. La infrecuencia de esta enfermedad hace difícil realizar estudios a gran escala y evaluar los riesgos y efectos beneficiosos de determinados tratamientos o procedimientos, pues los datos sobre estas intervenciones en potencia prometedoras se basan apenas en observaciones de casos aislados publicados o pequeñas series de casos. En un intento de estudiar estas cuestiones de forma más científica, a mediados del decenio de 1980, Wright y cols. comenzaron una serie de valoraciones clínicas y de laboratorio, mediante técnicas sistemáticas y estandarizadas, aplicadas a un gran número de pacientes consecutivos del American National EB Registry (NEBR). Como resultado de ello, el autor y sus colaboradores publicaron un artículo que ha contribuido enormemente a una mejor definición de la verdadera gama de manifestaciones clínicas bucales en la EB hereditaria [33, 35, 36] (Tabla 2.2.3-1). Por consiguiente**,** este capítulo se basa en gran medida en las observaciones clínicas de Wright, situadas en el contexto de los hallazgos más recientes sobre la repercusión de las alteraciones moleculares específicas de la EB sobre la formación e integridad de los dientes, las estructuras de sostén dental y la mucosa bucal.

Tabla 2.2.3-1. Frecuencia en % de signos o síntomas intrabucales seleccionados, en los principales tipos de EB, en el momento de la primera presentación al NEBR [36]

Signos o síntomas	EBS	EBJ	EBDD	EBDR	EBD de subtipo desconocido
Microstomía	0,2	1,2	1,5	44,6	12,9
Anquiloglosia	0,1	2,4	0,7	51,1	16,4
Ampollas o erosiones gingivales	14,6	58,3	37,3	77,5	55,3
Dientes de aspecto anómalo (esmalte anómalo, dientes displásicos)	3,0	38,7	5,1	22,0	9,0
Caries excesivas	12,2	28,3	20,1	37,3	18,8
Caída prematura de los dientes	8,1	21,6	14,9	34,2	13,8

Afectación dental

La definición de los fenotipos dentales de la EB comienza en la bastante compleja secuencia de desarrollo de los dientes (Fig. 2.2.3-1). Se considera que, durante la etapa de histomorfogénesis y citodiferenciación dental, la membrana basal es importante para que existan interacciones epiteliomesenquimatosas coordinadas, secuenciales, recíprocas e inductivas, entre los componentes de la célula y la matriz y entre las células (célula-célula) del primordio dental. Las últimas se expresan en una forma temporoespacial que produce la extremadamente compleja unión amelodentinal [10]. Si en la EB las anomalías de la zona de la membrana basal (ZMB) obviamente producen fragilidad cutánea y de la mucosa bucal, se puede esperar que también esté afectada la membrana basal que participa en el desarrollo y la función de los dientes (la cual contiene proteínas de estructura idéntica y, como consecuencia, la respectiva anomalía de cada uno de sus componentes). Este razonamiento permitiría explicar las manifestaciones típicas de la enfermedad que se observan en las partes duras de los dientes.

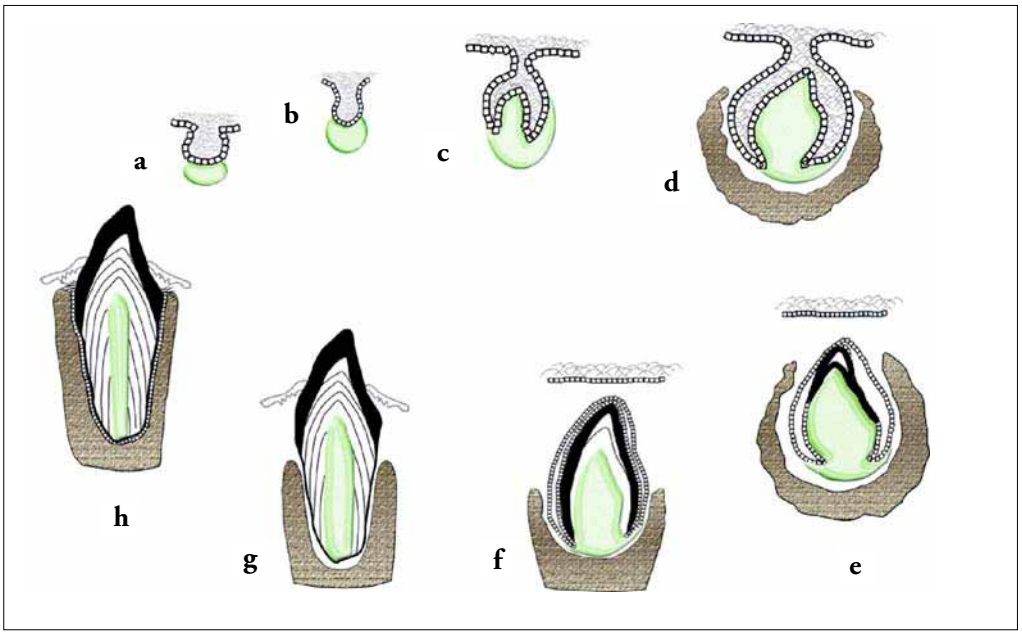
Las interacciones intactas célula-célula y célula-matriz son importantes para el proceso de diferenciación en la histomorfogénesis dental

La remodelación del tejido dental durante el desarrollo va acompañada de una actividad mitótica diferencial y una apoptosis orientada de forma espacial, así como de adhesión celular diferencial y migración celular. Se considera que estos procedimientos dependen de patrones de expresión específicos de las proteínas estructurales de la matriz, coordinados de forma temporoespacial, de los receptores de adhesión celular y de enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular (MEC). Todo ello afecta a la organización del citoesqueleto y a la segregación, migración y diferenciación citológica de las células. Este proceso evolutivo influye en una cohesión variable entre las células epiteliales dentales y en la plas-

ticidad durante la morfogénesis de los dientes, y también en la estabilización, en períodos posteriores, de la histogénesis epitelial [5, 12, 13, 27, 37]. En Internet se puede acceder a un registro exhaustivo sobre la expresión cronológica y dinámica de los componentes de la ZMB durante la odontogénesis humana, coordinado por el Developmental Biology Research Program de la Universidad de Helsinki [http://bite-it.Helsinki.fi].

Los aumentos de la actividad mitótica parecen estar asociados a una disminución de las uniones adherentes (*adherens junctions*) en las mismas fases del desarrollo, lo que influye en

Fig. 2.2.3-1. En la página siguiente, desarrollo de los dientes. La odontogénesis comprende el brote, la morfogénesis, la histogénesis epitelial y la citodiferenciación de los dientes [29]. **a** El desarrollo comienza como un engrosamiento local («placoda») del epitelio bucal (la lámina dental), que posteriormente forma una yema alrededor de la cual se condensan las células mesenquimatosas. Los experimentos clásicos de recombinación de tejidos que emplean piel embrionaria obtenida de diferentes partes del cuerpo de ratones y pollos, revelan que señales iniciales que surgen en el mesénquima (dermis) provocan la formación de las placodas. Desde un punto de vista molecular, una compleja red de mecanismos integradores de señalización media los procesos reguladores en cada estadio de la odontogénesis. **b** Durante la morfogénesis, se transforma en una estructura en forma de casquete que rodea las células mesenquimatosas de la papila dental, las cuales más tarde dan origen a los odontoblastos y a la pulpa dental. **c** Las características morfológicas de la corona dental se establecen durante la fase de campana, cuando las cúspides de los dientes se desarrollan como resultado del plegamiento de la zona de unión entre el mesénquima y el epitelio. Durante la odontogénesis, la yema dental bastante homogénea da lugar al órgano formador de esmalte más complejo. **d** Este complejo proceso se caracteriza por el crecimiento e histogénesis del retículo estrellado, el estrato intermedio, los epitelios dentales interno y externo, y también por la diferenciación terminal de los ameloblastos. **e** Los ameloblastos se diferencian del epitelio dental interno y comienzan la secreción de la matriz de esmalte, después de que los odontoblastos subyacentes depositan una capa de predentina. **f-h** Después de haber secretado el espesor total de esmalte, los ameloblastos cambian su estructura y función y se convierten en los denominados *ameloblastos de la fase de maduración*, que regulan la composición mineral de la matriz de esmalte como tejido epitelial mineralizado. Este epitelio que produce esmalte es único en el sentido de que las células epiteliales invierten su polaridad cuando se diferencian en ameloblastos secretores: el polo celular que originalmente era basal, o sea, orientado hacia la membrana basal (MB), pasa a ser apical funcionalmente y se encuentra en adelante en el lugar donde ocurren los procesos secretores implicados en el depósito del esmalte. Antes o de forma simultánea a esta reorganización en la fase preameloblástica, la MB original se degrada y aparece una matriz extracelular (MEC) semejante a la MB, en el lado opuesto de las células, entre los ameloblastos y el estrato intermedio (MB apical), que se hace funcionalmente basal. Es posible que esta recién formada MEC presente en los ameloblastos de la fase secretora sea necesaria para mantener la inversión de la polaridad de los ameloblastos secretores, y sirva para anclar la organización inversa de la estructura celular en esta fase. Más tarde, durante la maduración del esmalte, la MB desaparece y los ameloblastos regeneran una MB en la superficie del esmalte; entonces la polaridad secretora de las células se invierte de nuevo (modificado de Piesco NP, Avery JK (2001) Development of teeth: crown formation. En: Avery JK (ed) Oral development and histology. Georg Thieme, Stuttgart [21])



las propiedades de adherencia, separación, movilidad o proliferación de un tejido, asociado a la reorganización histológica de determinadas poblaciones de células. Se considera que las moléculas responsables de la adhesión celular también desempeñan una función importante en la transmisión de señales y la comunicación intercelular, mediante uniones intercelulares comunicantes (*gap junctions*) que probablemente integran las células en colonias sincronizadas y coordinan la migración celular (de forma análoga a lo que se observa durante la cicatrización de lesiones extrabucales). Además de su capacidad para unirse y almacenar factores de crecimiento, la ZMB y la MEC pueden constituir también una red informativa sobre la regulación homeostática y del desarrollo.

Es por tanto lógico que las mutaciones de proteínas estructurales esenciales, que intervienen en la patogenia de la EB, perjudiquen la odontogénesis adecuada, y por tanto sean la explicación de síntomas comunes, como los dientes displásicos anómalos o la hipoplasia del esmalte dental.

Hipoplasia del esmalte y EBJ

Cuantificadas según los resultados de la investigación basada en el NEBR [36], las anomalías del esmalte son excepcionales dentro de la gama de manifestaciones dentales asociadas a la EB, por el hecho de ser significativamente más frecuentes cuando se comparan con controles normales. Esta correlación se aplica, sin embargo, sólo a uno de los más importantes grupos de la EB, la EBJ, pues la composición y estructura del esmalte parecen normales en la EBS y la EBD (Tabla

2.2.3-2; Figs. 2.2.3-2 a 3-5). Puesto que la hipoplasia primaria del esmalte no es característica ni siquiera de los subtipos más graves de EBDR, este hecho contradice la idea de que otros factores secundarios (p. ej., anemia grave, infecciones generalizadas, trastornos de la nutrición), que habitualmente coexisten con todas las formas graves de EB, contribuyen de forma importante a la génesis de las lesiones del esmalte en la EB al alterar el crecimiento somático o la delicada homeostasia de las células formadoras de dientes [36]. Además, indica que mutaciones específicas asociadas a la EB, como por ejemplo en los genes que codifican las queratinas 5 y 14, así como el colágeno tipo VII, todos ellos expresados en el sistema odontógeno en desarrollo, no producen una afectación importante de la función de los ameloblastos y la formación de esmalte [33, 36].

Tabla 2.2.3-2. Hipoplasia del esmalte en la EB [10, 38]

Subtipo	Incidencia de la hipoplasia del esmalte en % (control 10%)	Comentarios
EBS	33%	Es infrecuente la hipoplasia del esmalte generalizada.
EBJ	100%	Punteado, surcos, esmalte fino, anomalías en la estructura y dirección de los prismas. EBJ-Herlitz con evidencias de marcadas deficiencias del esmalte (hasta una fina cobertura con un esmalte sin prismas); las variantes no-Hertliz muestran un esmalte más grueso con punteado.
EBDD	11%	Algunos pacientes con EBDD presentan hipoplasia generalizada del esmalte debida a la expresión de mutaciones de genes alélicos asociadas a la EB, mutaciones no alélicas en genes asociados a la membrana basal o la expresión única de genes modificadores o interactuantes.
EBDR	24%	Los dientes por lo general están bien formados pero muestran una frecuencia aumentada de hipoplasia localizada del esmalte y tienen una marcada línea neonatal (demarcación entre el esmalte formado antes y después del nacimiento) secundaria a un estrés sistémico.

Las bases genéticas de la EBJ se han asociado a mutaciones en genes que codifican los tres componentes principales de la ZMB: laminina 332 (en la EBJ-H y la mayoría de los casos de EBJ-nH), $\alpha 6\beta 4$-integrina (en la EBJ-AP) y el colágeno tipo XVII (en una minoría de casos de EBJ-nH). Todas éstas tienen la capacidad de modificar la relación de los ameloblastos y la MEC productora de esmalte [26].

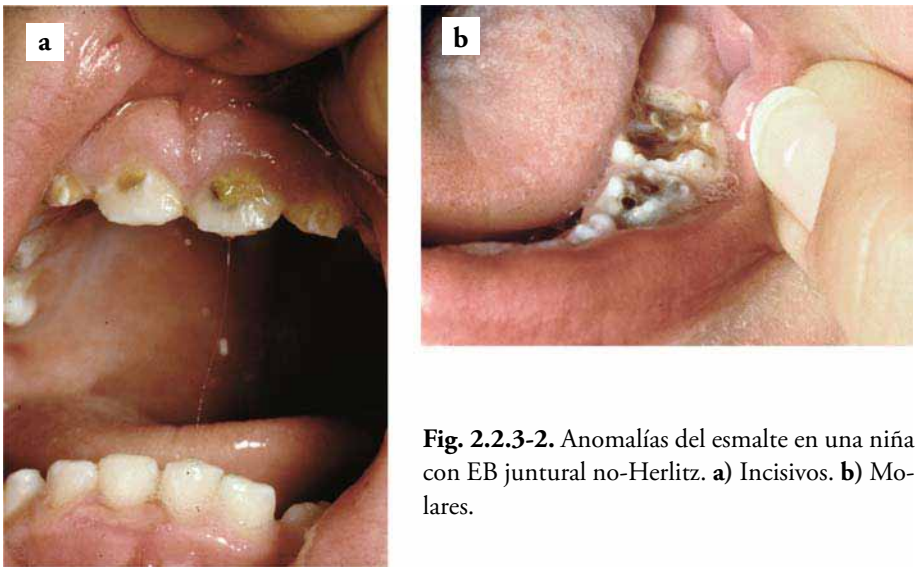


Fig. 2.2.3-2. Anomalías del esmalte en una niña con EB juntural no-Herlitz. **a)** Incisivos. **b)** Molares.

Fig. 2.2.3-3. Anomalías del esmalte en los molares de un paciente de 40 años que padece EB juntural no-Herlitz. Los incisivos están cubiertos con coronas de acero inoxidable.

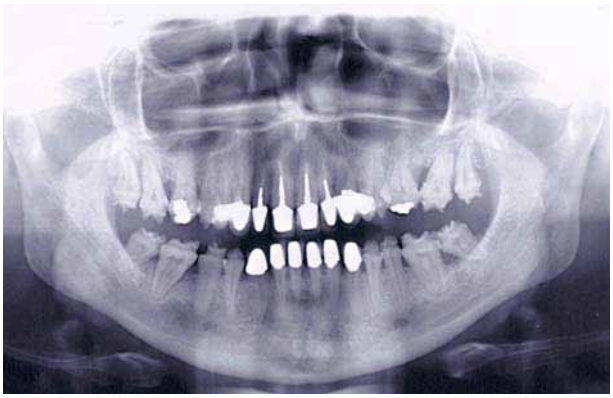


Fig. 2.2.3-4. Radiografía panorámica de los maxilares superior e inferior del paciente de la Fig. 2.2.3-3: coronas (dientes 11–14, 21–24, 31–33 y 41–43), obturaciones (dientes 16 y 26) y lesiones de esmalte y dentina (dientes 16–18, 26–28, 34–37 y 44–47).

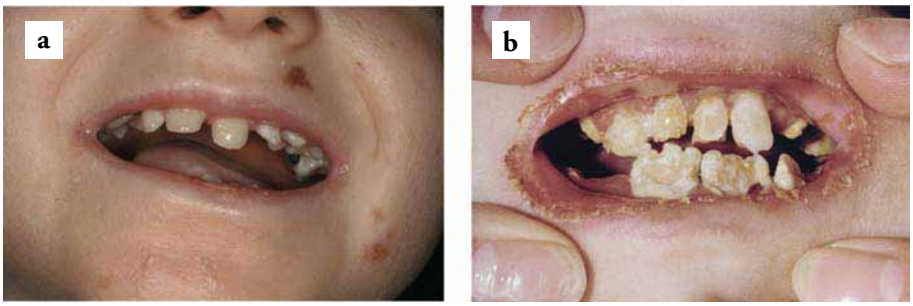


Fig. 2.2.3-5. a y **b)** Deformidades dentales, caries y periodontitis en dos pacientes con EB distrófica recesiva. Observe la presencia de microstomía.

Durante la morfogénesis dental, la lámina basal de la membrana basal separa los preameboblastos mitóticos y los preodontoblastos, y desaparece de esta zona limítrofe poco después de que los odontoblastos secretan la primera MEC. Los ameloblastos secretores postmitóticos están separados del esmalte por una estructura semejante a la lámina basal durante la fase del desarrollo correspondiente a la maduración. Por consiguiente, podría esperarse que las mutaciones en los genes de una de las principales proteínas de los filamentos de anclaje, junto con la pérdida de la estabilidad mecánica, afecten seriamente a la diferenciación de los ameloblastos o a su interacción con la matriz subyacente. La incapacidad para mantener las poblaciones celulares dentales en una relación recíproca determinada podría influir de manera considerable en la estructura final de este tejido.

Anomalías del esmalte en la EBJ y su relación con la laminina 332 mutada

La laminina 332 (antes conocida como laminina 5), cuya alteración molecular es característica de la EBJ, es uno de los componentes principales de la ZMB. La laminina 332 media la adhesión, el crecimiento, la migración, la diferenciación y la apoptosis celulares mediante mecanismos de señales inducidos por la ligadura de las integrinas $\alpha 6\beta 4$ y $\alpha 3\beta 1$. Se observó que, en los ratones, la regulación espacial y temporal de la laminina 332 en el epitelio dental guardaba relación con la histogénesis del órgano dental, la diferenciación de los ameloblastos y la formación del esmalte [37]. En el límite entre la matriz del esmalte, el mesénquima y los ameloblastos, la laminina 332 desempeña, por tanto, una importante función en la formación de adhesiones entre los ameloblastos y la matriz del esmalte subyacente, y regula a la vez la formación y la mineralización del esmalte y de la matriz.

Las uniones mediadas por laminina 332, tanto entre los propios ameloblastos como entre los ameloblastos y las células del estrato intermedio del órgano del esmalte son importantes para mantener los canales tanto de los iones minerales como de los nutrientes celu-

lares [10]. El deterioro de estas uniones podrían por tanto producir un transporte mineral deficiente o alterar el metabolismo de los ameloblastos. En efecto, los datos han mostrado que mientras que el contenido de carbonatos es similar en los pacientes con EBJ y en los controles sanos, la composición química del esmalte en la EBJ parece estar modificada, con una reducción significativa del contenido mineral por volumen [10].

Por otra parte, la laminina 332 está altamente expresada en las prolongaciones de Tomes, que se considera controlan el crecimiento longitudinal y transversal de los cristales de esmalte y, por tanto, afectan a su agregación, orientación y función supramoleculares [37]. Los defectos de unión de los ameloblastos con su matriz subyacente, causados por mutaciones específicas a la EBJ, podrían por tanto producir un aspecto atípico de la ultraestructura de los prismas, con el punteado y el esmalte fino tan característicos del esmalte en la EBJ.

Las investigaciones histológicas de los dientes en desarrollo de los lactantes con EBJ-H han mostrado pequeñas ampollas entre la membrana plasmática de los ameloblastos y la membrana basal, lo cual produce desorientación de la capa de ameloblastos y excesiva alteración de la función y del ciclo vital de los ameloblastos, y metaplasia [10]. Una separación o degeneración precoces y la consiguiente disfunción de los ameloblastos a causa de la laminina 332 mutada podría producir un esmalte fino o del todo ausente, o un esmalte con mineralización irregular, localizada o generalizada, por la disminución de la capacidad de estas células para desarrollar una MEC de espesor o estructura normales. La degeneración tardía de los ameloblastos podría producir un esmalte más grueso, con zonas punteadas.

Además, se ha documentado que los ameloblastos secretores son más cortos y de menor tamaño en comparación con los dientes normales de ratones nuligénicos, homocigóticos para *LAMA3* (*LAMA3* es el gen que codifica la subunidad α3 de la laminina 332) [24]. En este modelo animal, los bordes del esmalte aparecen deshilachados y, en la región donde por lo general se forman los ameloblastos y el estrato intermedio adyacente, denominada *epitelio reducido del esmalte* (o sea, donde el estrato intermedio ya no forma un límite diferenciado), la organización del tejido estaba completamente alterada y se había perdido la formación regular de un epitelio normal estratificado que de otra manera existiría.

Zhou y cols. [38] apoyaron indirectamente el supuesto de que una carencia de moléculas en la MEC determinada genéticamente, como la de laminina 332, dificulta la formación normal de esmalte y el desarrollo de los dientes. Los autores describieron la hipoplasia del esmalte en un modelo de ratón transgénico, que expresaba un activador tisular del plasminógeno del tipo urocinasa (uPA) de forma específica para cada estadio durante la odontogénesis, bajo el control del promotor de la queratina 5. La proteólisis de las moléculas de la MEC inducida (desregulada) experimentalmente con uPA, más allá de su función permisiva de la movilidad celular y la plasticidad tisular, modificó considerablemente el desarrollo de los dientes de los roedores:

desinteracciones focales de las membranas apical y basal en el epitelio productor de esmalte, capa de esmalte ausente o apenas visible sobre la dentina, cristales de gran tamaño, estrato intermedio desorganizado, capa de amelogenina fragmentada o ausente en la unión de la dentina y el esmalte, puntos extracelulares de amelogenina en la zona apical de los ameloblastos y un estrato intermedio que indicaba polaridad modificada del transporte o la secreción de amelogenina. La hipoplasia del esmalte se atribuyó a un defecto de la formación de esmalte producido por alteraciones estructurales y funcionales de los ameloblastos transgénicos. La desorganización de la capa de ameloblastos se asoció a la degradación proteolítica (o sea, la pérdida) de la laminina 332 y la consiguiente imposibilidad de establecer o mantener las estructuras apropiadas del tipo de la ZMB, necesarias para una correcta organogénesis. Curiosamente, la enzima también fue producida por el epitelio del esmalte, que normalmente no expresa el uPA. Ello indica que el promotor de K5 (obtenido mediante dispositivos para transferencia transgénica) está activo en este tejido y podría ser la razón de la afectación ocasional del desarrollo del esmalte en los pacientes con EBS.

En resumen, todas estas observaciones indican que las interacciones afectadas entre los propios ameloblastos y entre éstos y el estrato intermedio o la matriz de esmalte, debidas a la disfunción de la laminina 332 en la EBJ, obstaculizan la regulación intercelular de la formación de esmalte, la transducción de señales, la polaridad celular, la estabilización mecánica y el suministro de nutrientes a las capas de ameloblastos, la mineralización del esmalte, la orientación y depósito en la unión del esmalte y la dentina, y también el transporte y secreción de amelogenina. Dado que el esmalte sirve de sustrato funcional para anclar los ameloblastos, la imposibilidad de establecer una capa de esmalte puede a su vez agravar la desorganización y disfunción de los ameloblastos. Por último, esto puede producir el fenotipo dental típico asociado a la EB.

Es muy importante resaltar que la hipoplasia del esmalte se ha descrito también recientemente en pacientes que padecen EBJ provocada por mutaciones no sólo de la laminina 332, sino también de la integrina $\alpha 6\beta 4$ y el colágeno de tipo XVII [2, 9, 15, 19]. Aunque todavía no se cuenta con datos exactos sobre las funciones específicas (patógenas) de estas dos últimas proteínas de adhesión hemidesmosómica durante la formación del esmalte y el desarrollo de los dientes, la asociación estrecha (estructural y también funcional) que existe entre ellas y la laminina 332, indica que actúan mecanismos patogénicos similares debidos a defectos moleculares en estas dos proteínas [15].

Amelogénesis y perspectivas de las investigaciones

El esmalte es el único tejido epitelial mineralizado, derivado del ectodermo, que existe en el cuerpo humano. Es producido por los ameloblastos, cuya existencia se limita a un período específico de la odontogénesis. Los dientes humanos maduros no contienen estas células. En consecuencia, no existen alteraciones equiparables en el esmalte de los pacientes que padecen enfermedades ampollosas autoinmunitarias, como el pénfigo ampolloso y la EB

adquirida, en las cuales los autoanticuerpos patógenos afectan a las mismas proteínas de la membrana basal que se afectan en la EB hereditaria.

Constituye pues un reto técnico el construir sistemas de modelos que permitan visualizar y describir la odontogénesis (humana) e investigar los efectos que ejercen las mutaciones en los componentes de anclaje de la ZMB sobre la génesis, estructura y funcionamiento de los ameloblastos. Entre los modelos animales reconocidos se hallan los ratones, cuyos incisivos exhiben la característica exclusiva de un gradiente de diferenciación de ameloblastos que persiste después del parto y que permite que los incisivos conserven afilados sus bordes cortantes [31]. Por consiguiente, el incisivo del ratón proporciona un eficaz modelo para el estudio de la regulación espacial y temporal de la diferenciación de los ameloblastos y, en términos generales, de los mecanismos de configuración durante la organogénesis.

Por desgracia, los modelos de ratones nuligénicos para las variantes de EB heredadas de forma recesiva son generalmente letales y las crías mueren en el período perinatal. Por tanto, esta forma de visualizar *in vivo* los efectos de una alteración (inducible) de los componentes de la ZMB en la diferenciación de los ameloblastos, con fines de investigación, es muy problemática.

Mediante técnicas especializadas, es posible extraer incisivos embriónicos de roedores y cultivarlos durante unos 14 días, hasta que las limitaciones tróficas sean relevantes. Aplicando este sistema de cultivo de células específico de este tejido, se han estudiado los efectos en las redes integradoras de transducción de señales durante el desarrollo y la diferenciación, mediante la adición de anticuerpos o de mediadores de este mecanismo [31]. Sin embargo la estabilidad transitoria de los sistemas de cultivos celulares se considera por el momento demasiado corta para la inducción eficaz y evaluación de las mutaciones específicas de la EB. En este aspecto, aunque se han logrado avances, será necesario continuar las investigaciones para lograr perspectivas (terapéuticas) más prometedoras.

Contenido mineral

En los estudios asociados al NEBR, Wright comprobó que el contenido mineral del esmalte (cociente calcio/fósforo, magnesio, fluoruro) es similar en todos los tipos de EB y como promedio no es significativamente diferente del que se encuentra en el esmalte normal. Esto indica que, a pesar de las marcadas anomalías estructurales, el proceso de mineralización en sí ocurre relativamente sin obstáculos en la EB. Por otra parte, la composición y la cantidad de proteínas en los dientes de personas con EB no difirieron estadísticamente de las que se observan en personas con esmalte normal.

Según la base de datos del NEBR [36], las anomalías en otros tejidos dentales mineralizados también son insignificantes. Se encontró una formación irregular de dentina sólo en las formas graves de EB asociadas a muerte perinatal. Si bien aún no se ha demostrado,

se ha postulado que el cemento escasamente organizado o mineralizado, que exhibe una superficie irregular, podría deberse a mutaciones génicas asociadas a la EB o secundarias a factores epigenéticos multifactoriales, como anemia, desnutrición y farmacoterapia.

Caries y EB

Sólo en los tipos más graves de EB, EBDR-HS y EBJ, existe un riesgo significativamente aumentado de presentar caries dentales, cuando se comparan con controles normales [3]. Otras variantes de EB presentan índices de superficies dentarias cariadas perdidas u obturadas (CAO) similares a las de los controles sanos.

El esmalte de los pacientes con EBJ, afectado desde su propio desarrollo, y que posteriormente presenta una mayor porosidad, podría conducir a un aumento del área superficial y de lugares de estancamiento de residuos de alimentos, donde actúan los ácidos cariogénicos. Sin embargo, los análisis del NEBR no demostraron una correlación evidente entre las caries y la hipoplasia del esmalte o lesiones en las partes blandas intrabucales, ni entre los índices de CAO y la anquiloglosia o la obliteración vestibular, que son fuertes indicadores de afectación grave de las partes blandas. Este hecho probablemente es reflejo del conocido origen multifactorial de las caries. Los factores externos como una higiene bucal deficiente (por ampollas peri o intrabucales, contracturas por las cicatrices, movilidad limitada de la lengua y de la eliminación de los alimentos, o destreza manual deficiente) ciertamente desempeñan funciones importantes en la cariogénesis dental asociada a la EB. Sin duda, una dieta extremadamente cariogénica, con pequeñas cantidades de alimentos en forma de puré a lo largo del día y complementada con bebidas hiperglucídicas, diseñada para aumentar el aporte calórico, agrava este problema general.

Por otra parte, la presencia de proteínas que inhiben la remineralización y los cristales de esmalte, como la albúmina sérica en el esmalte de los dientes maduros de las personas con EBJ, también se ha encontrado directamente asociada al riesgo de padecer caries dentales y acumulación de placas en la EBJ [10]. Como los índices de flujo salival son normales, se supone que un aumento de la concentración de albúmina en la saliva de estos pacientes con lesiones bucales probablemente modifica los procesos de formación de caries y remineralización [36]. Se continúa discutiendo la función, si existe alguna, que desempeñan las anomalías adicionales en la inmunidad secretora de la saliva y los cambios secundarios en la microflora bucal [7, 32].

Desde una perspectiva práctica, profiláctica y terapéutica, son imprescindibles los seguimientos regulares por un odontólogo, comenzando desde el momento mismo del inicio de la dentición, para la detección y el tratamiento de las afecciones dentales. Esto tiene especial importancia pues los pacientes con afectación más grave por lo general se enfrentan a limitaciones específicas de la EB en cuanto a posibilidades de reconstrucción dental a medida que avanza la edad, producto de la microstomía. Por desgracia, es frecuente observar que, dada la gravedad

de otras manifestaciones de la EB, la exploración bucodental del niño no siempre se considera una necesidad importante, ni por parte de los padres del paciente ni por los pediatras, hasta que aparecen problemas significativos, lo cual retrasa considerablemente el inicio de un tratamiento dental de envergadura [4]. Por tanto, en estos casos está indicado el asesoramiento preventivo y es necesario que exista un mayor conocimiento público al respecto.

La asistencia odontológica de los pacientes con EB, desde los primeros años de la infancia, comprende varias estrategias [25]. Entre éstas se hallan: 1) medidas preventivas de higiene bucal intensivas (con fluoruros, colutorios sin alcohol) y la reducción de la dieta cariogénica, para minimizar la formación de caries; 2) cuando esté indicado, uso precoz de coronas preformadas de acero inoxidable en los dientes temporales, para minimizar una mayor destrucción del esmalte durante la infancia y para mantener el espacio normal para la posterior erupción de los dientes permanentes; 3) restauración de los defectos del esmalte y la dentina con obturaciones para garantizar la estructura y conservar la función de los dientes; 4) en algunos casos, bloqueos nerviosos mediante la aplicación de bolos de anestesia sobre la superficie epitelial, para evitar una tensión excesiva de las mucosas; 5) lubricación de los tejidos bucales para reducir las fuerzas de cizallamiento, y 6) extracciones de los dientes más gravemente dañados y con focos osteolíticos, para eliminar las fuentes continuas de infecciones bucales.

Se ha documentado que el uso de prótesis dentales completas fijas con implantes, de resina y metal o cerámica, consigue una correcta restauración de la función masticatoria y de la estética, con lo que se asegura el consumo nutricional apropiado y se mejora la calidad de vida de los pacientes [11]. La rehabilitación ha sido posible incluso en los pacientes completamente desdentados producto de las caries extremadamente diseminadas. Sin embargo, el pronóstico de una prótesis convencional extraíble y la comodidad de una sobredentadura apoyada en un implante podría peligrar en el paciente con EB, debido a la presencia de ampollas frecuentes provocadas por la fricción mecánica. Por tanto, las prótesis fijas probablemente son más cómodas para el paciente debido a la escasa fuerza de presión que éstas ejercen sobre las mucosas. Además, la osteointegración del implante no debe afectarse, pues la EB afecta solo a la piel y a la mucosa. No obstante, los datos sobre la aplicabilidad y durabilidad a largo plazo de estos métodos continúan sin ser evaluados.

Estructuras de sostén

Función de las proteínas de adhesión en la retención de los dientes

Como las estructuras específicas que se dañan en la EB también se encuentran en el aparato ligamentoso que fija los dientes al hueso alveolar, es posible que las mutaciones específicas que producen la enfermedad también afecten a la integridad de esta zona y sean la causa de

varias manifestaciones clínicas. Los datos que sustentan esta suposición son escasos, aunque las características histológicas y funcionales de las partes blandas peridentales aportan algunos indicios que apoyan esa tesis.

Ligamento periodontal, tejido conjuntivo y epitelio de unión

Una densa red de paquetes de fibras de colágeno conforma el tejido conjuntivo que se localiza entre el cemento y el hueso alveolar (el ligamento periodontal), cuyas funciones son de modelación, sostén, protección, sensitivas y nutricionales (Fig. 2.2.3-1) [1, 14]. Se ha documentado que en el ligamento periodontal también se expresan proteínas estructurales de la MEC, como las integrinas $\alpha 2$, $\alpha 5$, $\beta 1$, y $\alpha(v)\ \beta 3$, la fibronectina y la tenascina [30].

Además, la integrina $\alpha 6\beta 4$ y la laminina 332 inequívocamente coexisten en las células del epitelio de la unión en contacto con los dientes, que fija las encías alrededor del cuello de cada diente. También se expresan la queratina 14 de la capa basal y la subunidad $\alpha(v)$ de la integrina [8], y están igualmente presentes todos los componentes hemidesmosómicos, como el colágeno tipo XVII y la plectina. Por otra parte, el colágeno tipo IV, la laminina 1/10, el colágeno tipo VII y el perlecan, proteoglicano de la membrana basal expresado en todas las MB gingivales, están ausentes en la unión dento-epitelial, lo cual indica su especialización funcional y estructural [8].

Como el epitelio de unión dental está en contacto con la superficie dura de los dientes y con el tejido conjuntivo, forma una barrera epitelial contra las agresiones mecánicas y microbianas (Fig. 2.2.3-1). Su baja densidad de uniones *inter*celulares (desmosomas y uniones comunicantes) permite además la transmigración de células inflamatorias y componentes del sistema inmunológico de defensa del huésped, desde el plexo vascular gingival hasta el borde gingival. De esta forma proporciona protección interna frente a las infecciones gingivales y periodontales.

La laminina 332, la principal proteína estructural, estimula la adhesión de las células del epitelio de unión dental en la superficie de los dientes, mediante la interacción con una proteína marcadora del cementoblasto (molécula similar a la sialoproteína ósea) y la integrina $\alpha(v)\beta 3$, en la superficie de las células del ligamento periodontal [28]. Los lipopolisacáridos bacterianos pueden romper la unión de los receptores específicos de la laminina con el cemento, en la superficie de las células gingivales, lo cual explica la pérdida de la adherencia gingival en la patogenia de las enfermedades periodontales [6]. Por consiguiente, las afecciones periodontales, como la periodontitis, caracterizada por la degeneración y separación del epitelio de unión dental de las superficies de los dientes y la conversión del surco gingival en una bolsa periodontal infectada, se consideran más graves en la EBJ, en la que los defectos de la laminina 332, que impiden el cierre hermético adecuado de la unión dento-epitelial, permiten que las bacterias infecten el tejido conjuntivo. Por ello, no se requerirían factores

especiales de virulencia ni la presencia de un defecto inmunitario para atravesar o pasar la adherencia epitelial. Sin embargo, esta correlación no se ha comunicado hasta la fecha para la laminina 332 y la EBJ, mientras que en el síndrome de Kindler, un defecto hereditario en la proteína kindlina-1 conectora de la actina y la MEC en los queratinocitos, existe una separación entre la piel y el epitelio gingival y periodontitis de inicio precoz [23].

Además de estabilizar el anclaje de las células a la matriz, se ha propuesto que la laminina 332 también apoya la migración de los queratinocitos durante la cicatrización y la transducción de señales procedentes de la MEC hacia el interior de las células, con lo cual participa en la regulación de la expresión génica, la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis (véase también anteriormente) [18]. Por consiguiente, las alteraciones congénitas de las moléculas esenciales de la MEC en la EB podrían repercutir de forma significativamente negativa en el desarrollo y mantenimiento estructural y funcional del periodonto, lo cual favorece la inestabilidad mecánica, el apiñamiento dental, la maloclusión, la invasión bacteriana o la periodontitis y, en último término, la caída prematura de los dientes. Aún no se ha establecido un estudio estandarizado de los datos o de modelos patogénicos de la enfermedad para probar esta hipótesis

Afectación de las mucosas

De forma análoga a la vulnerabilidad de la piel típica de la EB, las manifestaciones clínicas de las partes blandas bucales (Tabla 2.2.3-3) se caracterizan por un aumento general de la fragilidad mecánica del tejido, que provoca la formación de ampollas dolorosas, erosiones y ulceraciones crónicas. Estos problemas bucales se asocian a un alto riesgo de infecciones (especialmente, candidiasis). El dolor con la deglución, unido a una dieta restrictiva, al aumento del recambio proteínico y a la afectación del tubo digestivo, favorecen la desnutrición y en consecuencia, el retraso del crecimiento, la anemia y la cicatrización defectuosa. Los efectos a largo plazo, como la formación de cicatrices de partes blandas y las estenosis (anquiloglosia, microstomía y obliteración vestibular), apiñamiento dental y mordida profunda, se deben a la formación progresiva de cicatrices peri e intrabucales, tras la presencia inicial de tejido de granulación.

Todas estas alteraciones repercuten seriamente en la morbilidad asociada a la EB. El inicio precoz de deformaciones tisulares como la microstomía y malposición dentaria, así como el elevado índice de caries, reducen aún más la disposición del paciente a mantener procedimientos correctos de higiene bucal y la posibilidad del cirujano de realizar un tratamiento preciso, el cual fácilmente provoca erosiones dolorosas [4]. En casos extremos de apiñamiento dental que impiden realizar otros tratamientos de ortodoncia, se ha documentado que abordajes cruentos como las extracciones seriadas (extracción selectiva de varios

dientes temporales, seguida de la extracción de cuatro dientes permanentes) para buscar la alineación dental adecuada, han conseguido mejorar los síntomas [36]. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las consecuencias de la cirugía y la manipulación excesiva de estos tejidos sumamente frágiles (Fig. 2.2.3-6). Por tanto, y dada la limitación *a priori* de las opciones terapéuticas, la profilaxis bucal desde los primeros años de la infancia continúa siendo el método más eficaz.

Tabla 2.2.3-3. Manifestaciones de partes blandas asociadas a la EB ([36], correspondencia)

Subtipo	Incidencia de lesiones de partes blandas bucales, en % (control, 0%)	Comentarios
EBS	39%	Formación de ampollas en el 34% de las variantes localizadas y en el 53% de las generalizadas; principalmente durante el período neonatal, menos frecuentemente persistentes.
EBJ	81%	EBJ-no Herlitz: vesículas y erosiones; no existe obliteración vestibular ni anquiloglosia y solo en raras ocasiones deformidad cicatricial intrabucal grave. En el subtipo EBJ-Herlitz suelen desarrollarse lesiones peribucales en lugares específicos, las cuales producen abundante tejido cicatricial y microstomía.
EBDD	72%	
EBDR	95%	Microstomía más pronunciada en los pacientes con formas generalizadas de EBDR; carcinomas epidermoides en sitios peribucales; no existen quistes miliares (probablemente reflejo de la gravedad y extensión de la afectación de las mucosas).

Cánceres bucales

Los individuos con EBDR, y especialmente los que padecen EBDR-HS, tienen un riesgo especialmente elevado de padecer carcinomas epidermoides recurrentes, altamente invasores, que metastatizan de forma precoz y que, por desgracia, no responden a la radio ni la quimioterapia (Cap. 2.1.3). Estas neoplasias también pueden originarse dentro de la cavidad bucal, principalmente en los lugares donde el tejido está expuesto a ulceraciones crónicas que no cicatrizan y a repetida epitelización [34]. Se considera que los defectos de los componentes estructurales que median la adhesión celular contribuyen de forma importante a la malignización de las lesiones.

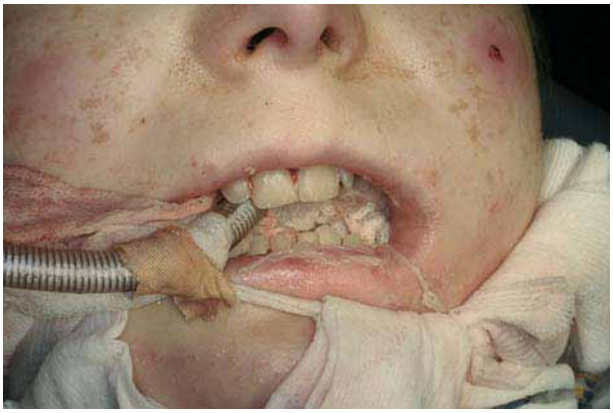


Fig. 2.2.3-6. Descamación del epitelio del labio como consecuencia de la manipulación durante el tratamiento odontológico.

Haas y cols. [6] describieron una reducción de la laminina 332 y su receptor celular, la integrina $\alpha 6\beta 4$, en los carcinomas epidermoides bucales asociados a la discontinuidad de la membrana basal en los lugares de invasión tumoral. No obstante, la laminina 332 era abundantemente sintetizada por las células invasoras, lo cual hacía que se depositara dentro de los estromas locales y que posiblemente interactuara con la fibronectina y la tenascina C. Los autores supusieron que la laminina 332 podría en consecuencia ser un equivalente provisional de la membrana basal al estimular la migración celular. En la EB, las moléculas con adhesión deficiente, estructural o funcional, podrían por tanto no solo estimular la formación de ampollas y dificultar la cicatrización y recuperación de los tejidos, sino también favorecer la capacidad invasora de los tumores. Las carencias nutricionales y la vigilancia inmunitaria disminuida (por ejemplo, los datos *in vitro* han demostrado que los pacientes con tipos más graves de EB tienen linfocitos citolíticos naturales afuncionales y una producción reducida de citocinas en las células mononucleares de sangre periférica) podrían también favorecer la acumulación de promotores de la transformación. La exploración bucal periódica durante toda la vida resulta, pues, obligada en los pacientes con EB de riesgo, y se deben realizar inmediatamente biopsias de todas las lesiones intra o peribucales clínicamente sospechosas.

Bibliografía

1. Avery JK (1994) Histology of the periodontium: alveolar bone, cementum, and periodontal ligament. In: Avery JK (ed) Oral development and histology. Georg Thieme Medical Publishers Inc, Stuttgart
2. Bauer JW, Lanschuetzer C (2003) Type XVII collagen gene mutations in junctional epidermolysis bullosa and prospects for gene therapy. Clin Exp Dermatol 28:53–60
3. Cagirankaya LB, Hatipoglu MG, Hatipoglu H (2006) Localized epidermolysis bullosa simplex with generalized enamel hypoplasia in a child. Pediatr Dermatol 23:167–168

4. De Benedittis M, Petruzzi M, Favia G, Serpico R (2004) Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 29:128–132
5. Fausser JL, Schlepp O, Aberdam D, et al (1998) Localization of antigens associated with adherens junctions, desmosomes, and hemidesmosomes during murine molar morphogenesis. Differentiation 63:1–11
6. Haas M, Berndt A, Hyckel P, Stiller KJ, Kosmehl H(2000) Laminin-5 bei Erkrankungen der Mundhöhle. Mund Kiefer Gesichts Chir 4:25–29
7. Harris JC, Bryan RAE, Lucas VS, Roberts GJ (2001) Dental disease and caries related microflora in children with dystrophic epidermolysis bullosa. Pediatr Dent 23:438–443
8. Hormia M, Owaribe K, Virtanen I (2001) The dento-epithelial junction: cell adhesion by type I hemidesmosomes in absence of a true basal lamina. J Periodontol 72:788–797
9. Jonkman MF, Pass HH, Nijenhuis M, Kloosterhuis G, Steege G (2002) Deletion of a cytoplasmic domain of integrin beta4 causes epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 119:1275–1281
10. Kirkham J, Robinson C, Strafford SM, et al (2000) The chemical composition of tooth enamel in junctional epidermolysis bullosa. Arch Oral Biol 45:377–386
11. Lee H, Mardini MA, Ercoli C, Smith MN (2007) Oral rehabilitation of a completely edentulous epidermolysis bullosa patient with an implant-supported prosthesis: a clinical report. J Prosthet Dent 97:65–69
12. Lesot H, Lisi S, Peterkova R, et al (2001) Epigenetic signals during odontoblast differentiation. Adv Dent Res 15:8–13
13. Lesot H, Kieffer-Combeau S, Fausser JL, et al (2002) Cell-cell and cell-matrix interactions during initial enamel organ histomorphogenesis in the mouse. Connect Tissue Res 43:191–200
14. McAllister B, Narayanan AS, Miki Y, Page RC (1990) Isolation of a fibroblast attachment protein from cementum. J Periodontal Res 25:99–105
15. McGrath JA, Gatalica B, Li K, et al (1996) Compound heterozygosity for a dominant glycine substitution and a recessive internal duplication mutation in the type XVII collagen gene results in junctional epidermolysis bullosa and abnormal dentition. Am J Path 148:1787–1796
16. Miletich I, Sharpe PT (2003) Normal and abnormal dental development. Human Mol Genet 12:R69–73
17. Mustonen T, Pispa J, Mikkola ML (2003) Stimulation of ectodermal organ development by ectodysplasin-A1. Dev Biol 259:123–136
18. Oksanen J, Hormia M (2002) An organotypic in vitro model that mimics the dentoepithelial junction. J Periodontol 73:86–93
19. Olague-Marchan M, Twining SS, Hacker MK, et al (2000)Adisease-associated glycine substitution in BP180 (type XVII collagen) leads to a local destabilization of the major collagen triple helix. Matrix Biol 19:223–233
20. Peters H, Balling R (2003) Trends Genet 15:59–65
21. Piesco NP, Avery JK (1994) Development of teeth: crown formation. In: Avery JK (ed) Oral development and histology. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
22. Pispa J, Thesleff I (2003) Mechanisms of ectodermal organogenesis. Dev Biol 262:195–205
23. Pollanen MT, Saonen JI, Uitto VJ (2003) Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. Periodontol 2000 31:12–31
24. Ryan MC, Keesook L, Miyashita Y, Carter WC (1999) Targeted disruption of the LAMA3 gene in mice reveals abnormalities in survival and late stage differentiation of epithelial cells. J Cell Biol 145:1309–1323

25. Sadler E, Laimer M, Diem A, et al (2004) Dental alterations in junctional epidermolysis bullosa – report of a patient with a mutation in the LAMB3-gene. JDDG 3:359–363
26. Shuler CF (2001) Inherited risks for susceptibility to dental caries. J Dent Educ 65:1038–1145
27. Stahlberg C, Hormia M, Airenne T, Thesleff I (1998) Laminin gamma-2 expression is developmentally regulated during murine tooth morphogenesis and is intense in ameloblasts. J Dent Res 77:1589–1596
28. Suzuki N, Ohyama M, Maeno M, Ito K, Otsuka K (2001) Attachment of human periodontal ligament cells to enamel matrix-derived protein is mediated via interaction between BSP-like molecules and integrin alpha(v)beta3. J Periodontol 72:1520–1526
29. Thesleff I (2003) Developmental biology and building a tooth. Quintessence Int 34:613–620
30. van der Pauw MT, Everts V, Beertsen W (2002) Expression of integrins by human periodontal ligament and gingival fibroblasts and their involvement in fibroblast adhesion to enamel matrix-derived proteins. J Periodontal Res 37:317–323
31. Wang XP, Suomalainen M, Jorgez CJ, et al (2004) Follisatin regulates enamel patterning in mouse incisors by asymmetrically inhibiting BMP signalling and ameloblast differentiation. Developmental Cell 7:719–730
32. Wright JT, Childers NK, Evans KL, Johnson LB, Fine J-D (1991) Salivary function of persons with hereditary epidermolysis bullosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71:553–559
33. Wright JT, Johnson LB, Fine J-D (1993) Developmental defects of enamel in humans with hereditary epidermolysis bullosa. Arch Oral Biol 38:945–955
34. Wright JT, Fine J-D (1994) Hereditary epidermolysis bullosa. Semin Dermatol 13:102–107
35. Wright JT, Fine J-D, Johnson L (1994) Dental caries risk factors in hereditary epidermolysis bullosa. Pediatr Dent 16:427–432
36. Wright JT (1999) Oral manifestations of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
37. Yoshiba N, Yoshiba K, Aberdam D, et al (1998) Expression and localization of laminin-5 subunits in the mouse incisor. Cell Tissue Res 292:143–149
38. Zhou HM, Nichols A, Wohlwend A, Bolon I, Vassalli JD (1999) Extracellular proteolysis alters tooth development in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator in the enamel organ. Development 126:903–912

2.2.4 Complicaciones gastrointestinales

Elke Nischler

El tubo digestivo (TD) es uno de los lugares de localización más frecuente de las lesiones de la epidermólisis bullosa (EB) hereditaria. Los traumatismos de las mucosas provocan la formación de ampollas y erosiones y, en los subtipos graves de EB, producen deformidad cicatricial y desarrollo de estenosis y estrechamientos.

La afectación frecuente de la mucosa bucal y el esófago a menudo dificulta la ingesta adecuada de alimentos por vía oral. Por otra parte, la afectación intestinal con frecuencia produce una malabsorción secundaria o la pérdida de nutrientes y vitaminas. Este hecho agrava el estado nutricional de un paciente ya debilitado, cuyo estado nutricional está de todos modos afectado por las elevadas demandas calóricas de la cicatrización, la infección y el crecimiento [10].

Cavidad bucal

Las lesiones en la mucosa bucal consisten en ampollas dolorosas y erosiones que pueden encontrarse en los tres tipos principales de EB (simple, juntural y distrófica), pero la afectación más grave se ha observado en los pacientes con EBDR-HS y EBDR inversa. En estos subtipos, las ampollas serosas o hemorrágicas con frecuencia son grandes y pueden mostrar una reacción inflamatoria periférica. Cuando las ampollas se rompen, las erosiones resultantes suelen curar dejando fibrosis y cicatrices, con secuelas como disminución de la abertura bucal (microstomía), anclaje de la lengua (anquiloglosia) que no puede extenderse por fuera de los dientes, alteración de la arquitectura de la cavidad bucal, pérdida de las papilas linguales y atrofia de los pliegues palatinos [34, 35]. Además, en los pacientes con EBDR es posible encontrar quistes miliares, especialmente en la región del paladar duro.

En los pacientes con EBDR-HS también se han descrito zonas de leucoplaquia y mayor riesgo de desarrollar carcinomas epidermoides bucales, como consecuencia de ulceraciones repetidas y reepitelizaciones, principalmente en la mucosa lingual [7]. Por otra parte, tanto la EBJ como la EBDR están asociadas a un mayor riesgo de caries dentales (Cap. 2.2.3), provocadas y mantenidas por factores externos como las dificultades para mantener la higiene bucal (por el dolor que sienten cuando se limpian los dientes y la exposición prolongada de los dientes a los alimentos) y, en los pacientes con EBJ, la presencia de hipoplasia del esmalte [30, 36]. Este hecho subraya la importancia de exploraciones de seguimiento periódicas de la cavidad bucal y de una estrecha cooperación interdisciplinaria.

Disfasia y estrechamiento esofágico

En la orofaringe y el esófago, los traumatismos repetidos producidos al comer y tragar alimentos sólidos con frecuencia ocasionan la formación recurrente de ampollas, ulceración y, finalmente, de estrechamientos y estenosis esofágicas (Fig. 2.2.4-1), que afectan sólo a la mucosa y a la muscularis mucosa [6, 8, 13, 32]. Los estrechamientos asociados a la EB

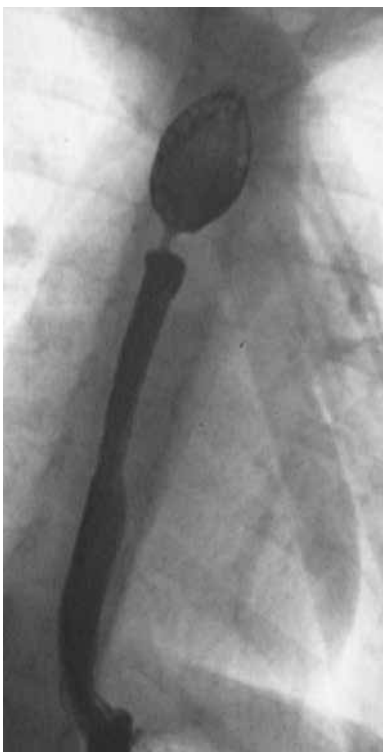


Fig. 2.2.4-1. Paciente de 8 años, con EB distrófica de Hallopeau–Siemens, que padece un estrechamiento grave del esófago (esofagograma).

pueden aparecer en cualquier parte del esófago. El 50% de ellos se localiza en el tercio superior del esófago (por lo general en la unión faringoesofágica, a la altura de las vértebras C6-C7). Esta localización proximal puede predisponer al paciente a complicaciones adicionales, principalmente a neumonitis por aspiración [6, 13]. En la parte restante del esófago, el tercio medio se afecta más frecuentemente que el distal [4, 8, 13, 23, 25]. Dado que la gran mayoría de los estrechamientos se producen en los dos tercios superiores del esófago en los pacientes con EB, parece que el reflujo gastroesofágico sólo desempeña una función importante cuando la estenosis esofágica se produce en una zona distal. En algunas publicaciones de series pequeñas se ha documentado la presencia de múltiples estrechamientos o de membranas con una frecuencia del 11,1% al 40% [4, 8, 22, 33]. Los estudios radiológicos de los estrechamientos esofágicos han mostrado que éstos varían en longitud y forma, desde finas membranas hasta lesiones de 8 cm y más [2, 5, 22, 33]. Con el tiempo, las ampollas intraluminales, la formación de membranas y los estrechamientos producen una disfagia progresiva con todas sus consecuencias, como desnutrición grave, trastornos del crecimiento y el riesgo de broncoaspiración y neumonía [6, 13].

Estudios anteriores han informado de que la media de edad de inicio de la disfagia en la EB se encuentra entre los 11,25 y los 17 años [22, 25, 32, 33]. Sin embargo, también se ha descrito disfagia en los primeros años de la niñez y, en un estudio más reciente de 22 pacientes con EBDR, la media de edad de inicio de la disfagia fue de 48 ± 34 meses, habiéndose registrado el primer caso a los 10 meses de edad [6, 22]. Estos datos subrayan la necesidad de monitorizar atentamente los síntomas y signos de estrecheces esofágicas incluso en los primeros años de la niñez, para evitar futuras complicaciones.

Recientes análisis transversales y longitudinales de los datos del National EB Registry en 3280 y 450 pacientes con EB, respectivamente, confirmaron que la disfagia es bastante frecuente, con frecuencias que oscilaban entre el 1,37% en los pacientes con EB simple (EBS) localizada y el 100% en los pacientes con EBDR inversa [10]. También se encontraron con mucha frecuencia estenosis o estrechamientos esofágicos, con cifras que iban del 0% en la EBS de Dowling-Meara (EBS-DM), al 86,67% en los pacientes con EBDR inversa [10]. Los análisis de mortalidad de estos pacientes mostraron la influencia significativa de la edad en el riesgo de padecer estas complicaciones, presentes en la EBDR-HS en el 94,72% de los pacientes a los 45 años de edad; en la EBDR-nHS en el 70% a los 50 años, y en la EBDR inversa, en el 90% a los 30 años de edad [10]. En alguna ocasión, se realizaron dilataciones esofágicas en pacientes con EBS, EB juntural (EBJ) y EB distrófica dominante (EBDD). Por el contrario, el 36,03%, 28,29% y el 70,59% o todos los pacientes con EBDR-HS, EBDR-nHS y EBDR inversa se habían sometido al menos a una dilatación [10].

Otras anomalías esofágicas descritas en pacientes con EB son dilatación preestenótica, esofagitis, esófago de Barrett, descoordinación o disminución del peristaltismo,

pseudodiverticulosis intramural, atonía esofágica, espasmos esofágicos, desgarros de Mallory Weiss, perforación esofágica y acortamiento del esófago junto con hernia hiatal por deslizamiento.

Tratamiento de los estrechamientos y estenosis esofágicas

Se han utilizado una amplia variedad de estrategias quirúrgicas, como interposición de colon, resecciones, gastrostomías y dilatación con bujías, entre otras, para tratar o compensar la presencia de estenosis y estrechamientos esofágicos. La farmacoterapia no quirúrgica ha incluido el uso de inhibidores de la colagenasa (fenitoína) y corticoesteroides, pero no se ha demostrado su eficacia a la hora de prevenir o tratar dichos estrechamientos [9, 13, 14, 16, 19, 31]. Como se ha demostrado que la aplicación de fuerzas de cizallamiento contra la pared esofágica produce serias lesiones (desprendimiento epitelial o perforación), la mayoría de los centros especializados en EB todavía utilizan poco la dilatación de las estenosis con bujías [1, 9, 12, 14, 31]. Algunos autores han recomendado la sustitución precoz del esófago mediante interposición de colon como tratamiento de elección, pero este abordaje debe reservarse para los pacientes con obstrucciones esofágicas frecuentes y graves, displasia mucosa o perforación [13, 16]. Durante las últimas dos décadas, la dilatación con balón guiada por endoscopia se ha convertido en el tratamiento más difundido y ha reemplazado los abordajes más cruentos [3, 4, 6, 21, 29]. Este método aplica sólo fuerzas de estiramiento radial en la zona afectada del esófago y por consiguiente evita en teoría la morbilidad potencial de la dilatación con bujías, secundaria a las fuerzas de cizallamiento longitudinales [3, 29]. Una técnica más moderna es la dilatación con balón guiada por fluoroscopia, la cual puede realizarse sin usar un endoscopio y por consiguiente se minimiza el riesgo de un traumatismo orofaríngeo yatrógeno. Esta técnica ha demostrado ser un procedimiento inocuo, suave, eficaz, repetible y mínimamente cruento. Además, permite el uso de balones de mayor tamaño que pueden alcanzar un mayor diámetro de dilatación, y aumenta la probabilidad de intervalos más prolongados entre las dilataciones repetidas [3, 4, 6, 16]. Otra ventaja de la fluoroscopia consiste en que permite valorar el calibre del balón con respecto al calibre del esófago, y visualizar directamente el balón mientras se insufla (cuando se usan medios de contraste para llenar el balón), así como la ablación de la estrechez, con lo cual es más fácil valorar si se ha logrado eliminar por completo el estrechamiento y la duración de la insuflación del balón [6]. Según se informa, los pacientes han experimentado un alivio inmediato de los síntomas después de aplicado este procedimiento, y ya a las 2 a 4 h después del tratamiento algunos pueden tragar alimentos sólidos blandos. Además, se han observado una rápida recuperación y una considerable mejoría de la calidad de vida de los pacientes. Azizkhan y cols. practicaron 92 dilataciones con balón guiadas por fluoroscopia, en 25 pacientes con EBDR, y alcanzaron con este método un intervalo medio de 1 año entre los tratamientos, que es superior a los intervalos de tratamiento antes documentados en la literatura [3, 4, 6, 16].

Complicaciones gástricas

Sobre la base de los datos publicados de la población de los Estados Unidos, el reflujo gastroesofágico (RGE) parece ser un problema poco frecuente en los pacientes con EB; la mayor frecuencia (13,95%) se encontró en los pacientes con EBJ-H. A pesar de estos datos, muchos dermatólogos pediátricos continúan habitualmente utilizando inhibidores de la bomba de protones en estos niños, para tratar un presunto reflujo clínicamente asintomático. Se espera que un estudio adecuadamente diseñado determine al fin si tal hipótesis es correcta. Muy pocos pacientes con EB experimentan hernias de hiato, gastritis o enfermedad péptica ulcerosa [10].

La atresia del píloro aparece en un pequeño subgrupo de pacientes con EBJ (e incluso en un número aún menor de pacientes con EBS generalizada) [10]. Actualmente, a los lactantes que presentan ampollas neonatales asociadas a atresia del píloro se les considera dentro de un subgrupo denominado EB con atresia del píloro (EB-AP). Desde hace varios años, se sabe que la EB-AP es causada por mutaciones de los genes *ITGA6* e *ITGB4,* que codifican los polipéptidos α6 y β4 de la integrina hemidesmosómica, respectivamente [27, 28]. Sin embargo, estudios recientes han identificado unas pocas familias con EB-AP cuyos análisis genéticos mostraron, por el contrario, mutaciones homocigóticas en el gen de la plectina (*PLEC1*), que codifica otra proteína hemidesmosómica que antes era asociada a los pacientes que padecían EBS y distrofia muscular [26]. Estos resultados proporcionan más pruebas sobre la heterogeneidad molecular en la EB y resaltan la importancia de realizar cribados mediante inmunofluorescencia a los pacientes con EB-AP, no sólo para una carencia de integrina α6β4, sino también de plectina. El diagnóstico clínico de la EB-AP se realiza invariablemente en las primeras 24 horas de la vida, mediante una simple radiografía de la porción superior del abdomen. Cuando existe, esta anomalía gástrica debe corregirse de forma quirúrgica.

Complicaciones del tubo digestivo inferior

La molestia más común asociada al tubo digestivo inferior en los pacientes con EB es el estreñimiento crónico (a veces asociado a impactación fecal), que se describe con mayor frecuencia en los tipos más graves de EB (Tabla 2.2.4-1).

El estreñimiento puede deberse en parte a la negativa, consciente o refleja, a defecar, debido a la presencia de erosiones, fisuras o estrechamientos anales dolorosos. Otros factores de riesgo son los asociados a la ingesta escasa de alimentos por vía oral, al poco consumo de fibra y a la pérdida excesiva de líquidos a través de la piel. El tratamiento solo con reblandecedores de las heces y laxantes por lo general es infructuoso, si no se complementa con el consumo de abundantes líquidos y alimentos ricos en fibra [17]. En los niños gravemente afectados, ha demostrado ser beneficiosa la administración de lactulosa por vía oral. En casos muy poco frecuentes de estreñi-

Tabla 2.2.4-1. Frecuencia de complicaciones gastrointestinales en la EB, estratificadas por los subtipos más importantes de EB (modificado de Fine y cols., ref. [10])

Frecuencia de complicaciones gastrointestinales (expresada en porcentajes)										
	EB simple				**EB juntural**		**EB distrófica**			
	Weber-Cockayne	**Dowling-Meara**	**Koebner**	**Otra EBS**	**Herlitz**	**No Herlitz**	**EBDD**	**EBDR-HS**	**EBDR-nHS**	**EBDR inversa**
Hipoplasia del esmalte	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0
Disfagia	1,37	7,96	13,54	5,53	32,56	23,40	16,98	93,62	60,90	100
RGE	1,83	5,31	3,12	2,89	13,95	4,19	1,18	2,84	3,03	0
Estrechamientos o estenosis esofágicos	0,09	0	3,12	1,58	14,29	3,24	3,78	79,10	37,16	86,67
Enfermedad péptica ulcerosa	1,74	0,88	2,08	1,05	2,32	1,05	1,18	1,42	1,89	5,88
Estenosis o atresia del píloro	0	0	1,04	0	0	6,81	0	1,44	1,14	0
Diarrea crónica	0,37	3,51	2,08	1,58	0	1,57	0,94	5,67	2,27	0
Estreñimiento	6,78	27,19	12,50	11,05	18,60	19,37	21,41	76,98	50,00	76,47
Rectorragia o sangre con la defecación	0	0,87	0	0,26	2,32	1,05	0	0	1,89	11,76
Desgarros rectales o fisuras	0,09	0	0	0,26	4,54	1,05	0	1,42	0,76	0
Estrechamientos rectales	0	0	0	0	0	0	0	0,71	0	0
Fisuras anales	0,09	0	1,04	0,53	2,32	3,66	1,88	3,55	7,20	11,76
Estrechamientos anales	0,27	0,89	2,08	1,32	4,76	5,82	2,60	23,36	10,31	25,00
Encopresis	0	0	0	0	0	0	0,24	0,71	0	5,88
Megacolon	0	0	0	0	0	0	0	0	0,38	5,88

miento crónico puede incluso desarrollarse un megacolon, con el consiguiente riesgo asociado de perforación, como se documentó en un paciente con EB distrófica [17].

En algunos pacientes con EBDR (límites, del 3,55% en la EBDR-HS al 11,76% en la EBDR inversa), se producen fisuras anales extremadamente dolorosas e igualmente estrechamientos anales (hasta en el 25% de todos los pacientes con cualquiera de estos dos subtipos de EBDR). La diarrea es un síntoma infrecuente en cualquiera de los subtipos principales de EB, y de igual modo lo son los desgarros rectales, el prolapso y el estrechamiento rectal, las fístulas perianales, la encopresis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el colon irritable, la diverticulosis, las hemorroides o la invaginación intestinal [10].

Desnutrición

La desnutrición y el retraso del crecimiento son resultado en parte del consumo restrictivo de nutrientes y la malabsorción por las erosiones intestinales diseminadas y persistentes, además de por los considerablemente elevados requerimientos proteínicos y calóricos que acompañan a la mayoría de los subtipos graves de EB [18]. El mayor riesgo acumulado de

Fig. 2.2.4-2. Sonda nasogástrica.

retraso del crecimiento se encontró en los pacientes con EBJ-H y EBDR-HS, con riesgos del 52,59% a la edad de 2 años en la EBJ-H y del 79,41% a los 20 años de edad en la EBDR-HS [10]. Otras comunicaciones demostraron que los pacientes con formas graves de EB, como la EBDR, con frecuencia tienen carencias de vitaminas esenciales y oligoelementos [11, 18]. Las carencias de carnitina o selenio pueden asociarse a miocardiopatías dilatadas, como se ha propuesto que ocurrió en dos niños con EBDR grave que no guardaban parentesco entre sí [24]. Esta última complicación se analiza con detalle en el Capítulo 2.2.6. Por otra parte, el consumo insuficiente de vitamina D, la falta de exposición a la luz solar y de ejercicio físico puede en conjunto contribuir, al menos en teoría, al desarrollo de osteoporosis en algunos pacientes con EB [20]. Los aspectos relacionados con la nutrición y la EB se analizan en el Capítulo 3.4.

Una de las medidas que se utilizan para tratar el retraso del crecimiento es la nutrición parenteral (NP), por ejemplo mediante una sonda nasogástrica (Fig. 2.2.4-2). El consumo insuficiente de alimentos por vía oral producto de las lesiones dolorosas en la boca o la cicatrización deficiente de éstas, probablemente secundaria a la desnutrición, son razones frecuentes para comenzar la NP. Fine y cols. comunicaron recientemente que en una numerosa población de un estudio de pacientes con EB sólo unos pocos pacientes con formas localizadas de EBS y EBDD recibieron NP, pero aproximadamente el 10% de todos los pacientes con EBS-DM y EBDR inversa, el 15% de los pacientes con EBDR-nHS, el 25% de los pacientes con EBJ-nH, el 30% de los pacientes con EBDR-HS y el 33% de los pacientes con EBJ-H fueron tratados en algún momento de su vida con NP [10].

Otra medida que en la actualidad se utiliza frecuentemente para intentar que los pacientes gravemente afectados aumenten de peso y estatura, y también para reducir la morbilidad, es la alimentación por gastrostomía complementada con alimentación por vía oral (Cap. 3.3). La evidente importancia clínica de la gastrostomía en la EB y la introducción de dispositivos de botones más pequeños ha hecho que la alimentación por gastrostomía se utilice más ampliamente en los lactantes y niños pequeños que padecen EB [15].

Bibliografía

1. Absolon KB, Finney LA, Waddill GMJ, Hatchett C (1969) Esophageal reconstruction – colon transplant – in two brothers with epidermolysis bullosa. Surg 65:832–836
2. Alpert M (1957) Roentgen manifestation of epidermolysis bullosa. AJR 78:66–72
3. Anderson SH, Meenan J, Williams KN, et al (2004) Efficacy and safety of endoscopic dilatation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa. Gastrointest Endosc 59:28–32
4. Azizkhan R, Stehr W, Cohen AP, et al (2006) Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. J Pediatr Surg 41:55–60

5. Becker MH, Swinyard CA (1968) Epidermolysis bullosa dystrophica in children: radiologic manifestations. Radiology 90:124–128
6. Castillo RO, Davies YK, Lin Y-C, Garcia M, Young H (2002) Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34:535–541
7. Dunhill MGS, Eady RAJ (1995) The management of dystrophic epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 20:179–188
8. Ergun GA, Lin AN, Dannenberg AJ, Carter DM (1992) Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. A study of 101 patients. Medicine (Baltimore) 71:121–127
9. Feurle GE, Weidauer H, Baldauf G, Schulte-Braucks T, Anton-Lamprecht I (1984) Management of esophageal stenosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Gastroenterology 87:1376–1380
10. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2008) Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National EB Registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr 46:147–158
11. Fine JD, Tamura T, Johnson L (1989) Blood vitamin and trace metal levels in epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 125:374–379
12. Fonkalsrud EW, Ament ME (1977) Surgical management of esophageal stricture due to recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Pediatr Surg 12:221–226
13. Fujimoto T, J. LG, Miyano T, et al (1998) Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: experience of balloon dilatation in nine cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 27:524–529
14. Gryboski JD, Touloukian R, Campanella RA (1988) Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa in children. Arch Dermatol 124:746–752
15. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM (1996) Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 134:872–879
16. Heyman MB, Zwass M, Applebaum M, et al (1993) Chronic recurrent esophageal strictures treated with balloon dilatation in children with autosomal recessive epidermolysis bullosa dystrophica. Am J Gastroenterol 88:953–957
17. Hsieh CH, Huang CJ, Lin GT (2006) Death from colonic disease in epidermolysis bullosa dystrophica. BMC Dermatol 6:2
18. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertrett L (2004) Vitamin and trace levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. JEADV 18:649–653
19. Katz J, Gryboski J, Rosenbaum HM, Spine HM (1967) Dysphagia in children with epidermolysis bullosa. Gastroenterology 52:259–262
20. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S (1999) Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 141:934–935
21. Kay M, Wyllie R (2002) Endoscopic dilatation of esophageal strictures in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: new equipment, new techniques. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34:515–518
22. Mauro MA, Parker CA, Hartley WS, Renner JB (1987) Epidermolysis bullosa: radiographic findings in 16 cases. AJR 149:219–232
23. Mauro MA, Parker LA, Hartley WS, Renner JB, Mauro PM (1987) Epidermolysis bullosa: radiographic findings in 16 cases. AJR 149:925–927
24. Melville C, Atherton D, Burch M, Cohn A, Sullivan I (1996) Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 135:603–606
25. Orlando RC, Bozymski EM, Briggaman RA, Bream CA (1974) Epidermolysis bullosa: gastrointestinal manifestations. Ann Int Med 81:203–206

26. Pfendner E, Uitto J (2005) Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. J Invest Dermatol 124:111–115
27. Pulkkinen L, Rouan F, Bruckner-Tuderman L, et al (1998) Novel ITGB4 mutations in lethal and non-lethal variants of epidermolysis bullosa with pyloric atresia: missense vs. nonsense. Am J Hum Genet 63:1376–1387
28. Pulkkinen L, Uitto J (1998) Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. Mutations in the a6b4 integrin and the 180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen genes. Exp Dermatol 7:46–64
29. Rodriguez-Baez N, Andersen JM (2003) Management of esophageal strictures in children. Curr Treat Options Gastroenterol 6:417–425
30. Sadler E, Laimer M, Diem A, et al (2005) Dental alterations in junctional epidermolysis bullosa – report of a patient with a mutation in the LAMB3 gene. J Dtsch Dermatol Ges 3:359–363
31. Schuman BM, Arciniegas E (1972) The management of esophageal complications of epidermolysis bullosa. Am J Dig Dis 17:875–880
32. Travis SPL, McGrath JA, Turnbull AJ, et al (1992) Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. Lancet 340:1505–1506
33. Wong WL, Entwisle K, Pemberton J (1993) Gastrointestinal manifestations in the Hallopeau-Siemens variant of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Radiol 66:788–793
34. Wright JT, Fine JD, Johnson LB (1991) Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71:440–446
35. Wright JT, Fine J-D, Johnson LB (1993) Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. Pediatr Dent 15:242–248
36. Wright JT, Fine J-D, Johnson L (1994) Dental caries risk factors in hereditary epidermolysis bullosa. Pediatr Dent 16:427–432

2.2.5 Deformidades musculoesqueléticas

Jo-David Fine

Manifestaciones clínicas

Deformidades de partes acras

La complicación extracutánea más visible en la epidermólisis bullosa hereditaria es la pseudosindactilia, cuya fase terminal frecuentemente se denomina *deformidad en mitón o garra*. Esta complicación debilitante, que principalmente se observa en la EB distrófica recesiva (EBDR), se produce por la presencia repetida de ampollas en las manos y los pies. Comienza como una fusión parcial o formación de sinequias entre las porciones proximales de los espacios interdigitales de uno o más dedos que, en los casos más graves, conduce a la fusión completa de todos los dedos y la posterior inclusión de toda la extremidad dentro de una estructura queratinácea en forma de capullo [1], compuesta por una epidermis hiperplásica que contiene un estrato córneo 5 veces más grueso que el resto de la epidermis por debajo de él [12]. Estas deformidades de partes acras, generalmente progresivas, producen una incapacidad funcional marcada, que incluye la reducción de las habilidades motrices finas de la mano y la pérdida de la prensión digital [5]. A menos que estas deformidades en mitón sean corregidas precozmente de forma quirúrgica, los músculos subyacentes con el tiempo se atrofian por el desuso y los huesos pueden resorberse al menos parcialmente (Figs. 2.2.5-1 y 5-2).

En la población del estudio del National (American) EB Registry (NEBR), las personas más frecuentemente afectadas por deformidades en mitón de las manos tenían algún tipo de EBDR, y de ellas el 95,0% de las que tenían el subtipo de Hallopeau-Siemens (EBDR-HS) y el 41,2% de las que padecían EBDR inversa (EBDR-I). Las deformidades fueron menos frecuentes en la EB dominante distrófica, la EB juntural y la EB simple generalizada (EBS). Ello hizo que la EBJ de un pequeño subgrupo de pacientes fuera denominada en el pasado *EBJ cicatricial* [6], para reflejar la presencia de manifestaciones de este tipo en las manos de pacientes con EBJ, que antes se atribuía habitualmente a la EBDR.

Fig. 2.2.5-1. Formación de deformidad en mitón y de graves contracturas en un paciente de 23 años, con EBDR de Hallopeau–Siemens.

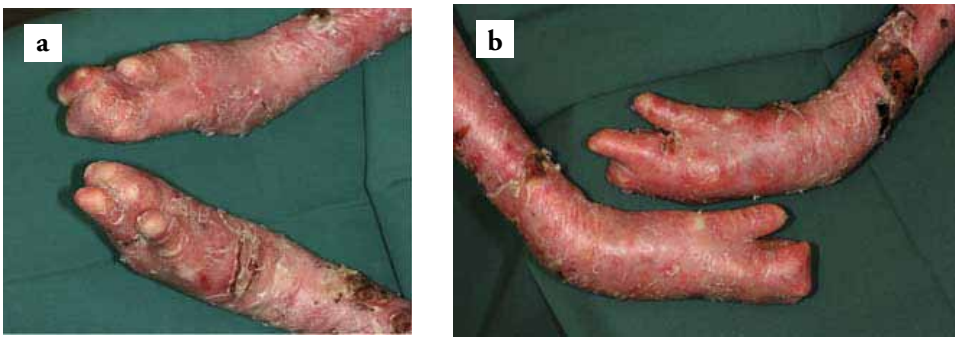


Fig. 2.2.5-2. a y **b)** Formación de una deformidad en mitón y de graves contracturas en un paciente de 28 años, con EBDR de Hallopeau–Siemens.

Los análisis de mortalidad a partir de los datos generados desde 1986 hasta 2002 por la población del estudio del NEBR demostraron que el mayor riesgo acumulado de pseudosindactilia se encuentra entre los pacientes con EBDR-HS y que alcanza una meseta de casi el 100% a los 20 años (Fig. 2.2.5-3). Entre los pacientes con EBDR-nHS, los riesgos acumulados son del 54,3% y el 77,1% a las edades de 35 y 70 años respectivamente, y en la EBDR-I, los riesgos acumulados son del 7,7% y el 25,3% a las edades de 8 y 15 años, respectivamente. Tiene gran importancia clínica el hecho de que estas deformidades en mitón pueden producirse precozmente; el 16,2% y el 13,0% de los niños con EBDR-HS y EBDR-nHS estaban ya afectados antes del primer año de vida.

En la EBJ se registran riesgos acumulados más bajos de pseudosindactilia, con un valor máximo del 17,2% a los 15 años en la EBJ de Herlitz (EBJ-H) y del 9,1% a los 45 años en los pacientes con EBJ no Herlitz (EBJ-nH).

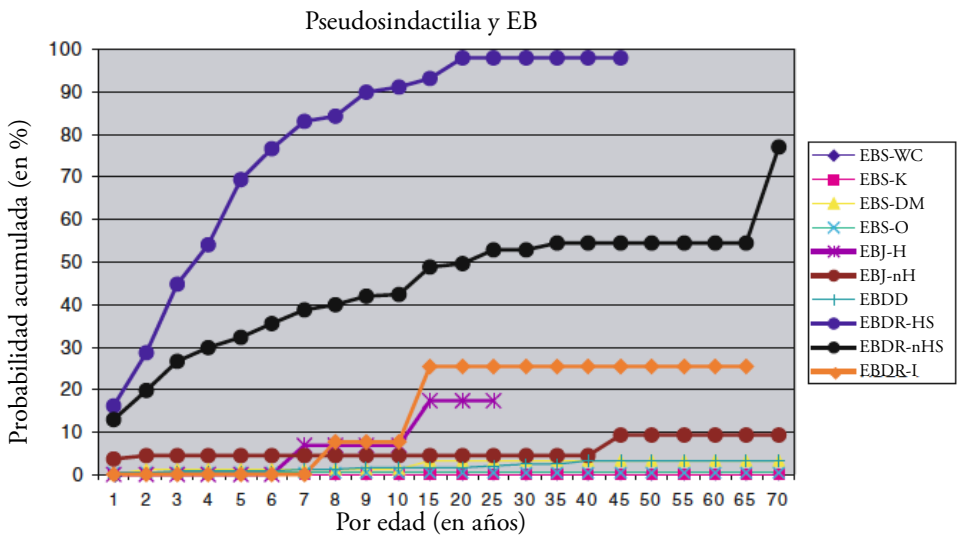


Fig. 2.2.5-3

Los riesgos acumulados más bajos de pseudosindactilia de las manos se encuentran en la EBDD (registros máximos del 3,4% a los 40 años o después) y en la EBS. En los subtipos de EBS, el de mayor riesgo es el Dowling-Meara (EBS-DM), siendo solo del 3% a los 3 años o después.

Otras deformidades musculoesqueléticas

También se observan contracturas musculoesqueléticas fuera de las extremidades. En general, éstas se producen con mayor frecuencia que las que surgen en las manos y los pies. Estas deformidades aumentan las deficiencias para la deambulación, el vestirse y la realización de otras actividades básicas de la vida diaria que experimentan los pacientes con EB. En los subtipos más graves de EB, la EBDR- Hallopeau-Siemens y la EBJ-H, las deformidades también pueden agravarse por el confinamiento en una silla de ruedas o en la cama.

Cuando se realizaron análisis de mortalidad con los datos del NEBR (Fig. 2.2.5-4), los riesgos más elevados se encontraron en la EBDR-HS (98,9% a los 20 años), la EBDR-nHS (48,7% y 77,8% a las edades de 25 y 60 años, respectivamente) y en la EBDR-I (24,5% y 59,5% a las edades de 15 y 50 años respectivamente). En la epidermólisis bullosa distrófica dominante (a los 55 años), en la EBJ-H (a los 20 años) y en la EBJ-nH (a los 40 años), se observaron valores máximos del 8,1%, 72,9% y 22,5%, respectivamente. En los subtipos de

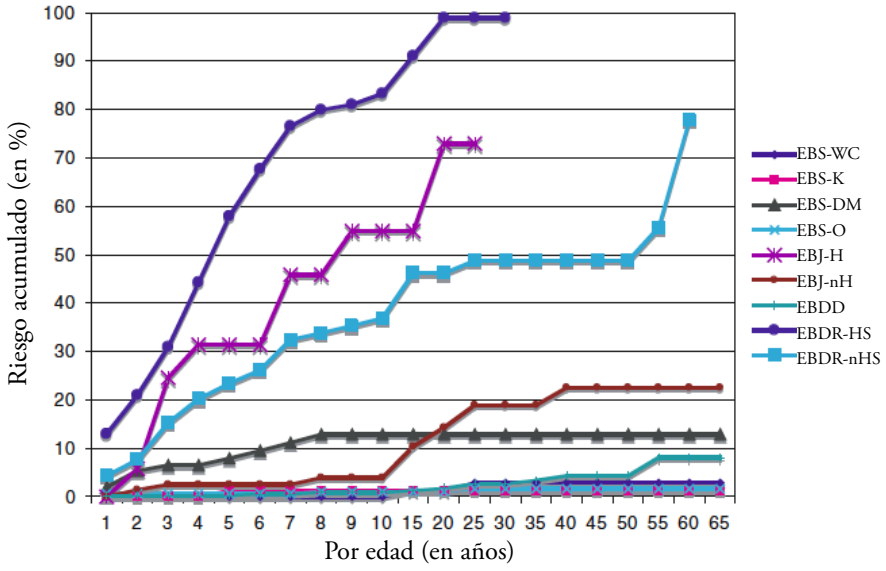


Fig. 2.2.5-4. Riesgo acumulado de contracturas de partes no acras, estratificado según los subtipos principales de EB.

EBS, los riesgos acumulados oscilaron entre el 1,3% y el 12,9%, y los valores más elevados correspondieron a la EBS de Dowling-Meara (EBS-DM).

En la EBJ-H, las contracturas que aparecen en los huecos axilares e inguinales, y en la zona de la base del cuello, se observan normalmente asociadas a zonas extensas de tejido de granulación exuberante que no cicatriza.

Signos radiográficos

En la EB se han descrito variados signos óseos [1, 11, 17], que consisten en osteoporosis generalizada, adelgazamiento en cuña y deformidad en gancho de las falanges distales, huesos más finos y excesivamente comprimidos, osteólisis de las partes acras, contracturas en flexión, subluxación de las articulaciones metatarsofalángicas y metacarpofalángicas, alteraciones tróficas distales, sindactilia, puentes epiteliales o fusión de los dedos, contractura en aducción del pulgar como resultado de la obliteración del primer espacio interdigital, inclusión de las manos y los pies en una bolsa o mitón cubierto de piel, calcificación de partes blandas, retraso de la madurez ósea, anquilosis ósea de las articulaciones interfalángi-

cas proximales, resorción de las cabezas metatarsianas y metacarpianas, acortamiento de los huesos metatarsianos, fusión y destrucción carpiana y tarsiana, y alteraciones quísticas en las porciones distales del radio y el cúbito.

Los signos radiográficos en partes no acras comprenden displasia de la cadera con artrosis prematura, anquilosis ósea de la articulación de la rodilla y escoliosis dorsal y dorsolumbar [17].

Tratamiento de las complicaciones musculoesqueléticas

Intervenciones no quirúrgicas

Continúa siendo una práctica común la separación mecánica de los dedos, principalmente los de las manos, si bien hasta el momento no se ha demostrado de forma rigurosa que ésta modifique la evolución natural de la pseudosindactilia asociada a la EB. Por lo general se utilizan tiras estériles de gasa, tras lo cual se colocan guantes con los extremos abiertos o fundas para los dedos. Se estimula la realización de ejercicios de arco de movilidad tanto activa como pasiva. Estos vendajes por lo general se aplican diariamente, con la esperanza de que con ello se prevenga, minimice o al menos se retrase el desarrollo de deformidades clínicamente importantes en las partes acras. Este procedimiento por lo general no se realiza en los pies, a menos que las membranas se acompañen de otras deformidades que puedan dificultar más la deambulación. En cambio, algunos médicos han propuesto utilizar férulas almohadilladas especialmente construidas para la muñeca, que se colocan antes de acostarse y que se confeccionan de forma individualizada según las características anatómicas específicas de cada paciente. Estas férulas buscan mantener la funcionalidad de las muñecas y las manos, al evitar físicamente que se produzcan más contracturas durante el sueño.

Intervenciones quirúrgicas

Reparación quirúrgica de las deformidades de las manos (véase también Cap. 3.3)

Para la reparación de la pseudosindactilia de las manos asociada a la EB se han descrito algunos abordajes quirúrgicos que buscan aumentar la funcionalidad mediante la mejora de la prensión y de la pinza digital gruesa [15]. Sin embargo, la norma es que la pseudosindactilia recurra después de la cirugía (53% en una serie [16] y 50% en otra [8]) y que se necesiten intervenciones repetidas, aproximadamente cada 2 años, si se desea mantener la funcionalidad óptima [2, 5, 15]. En el NEBR, basado en la población estadounidense, 154 de 2742 pacientes se sometieron al menos a una reparación quirúrgica de la mano, y la mediana del

número de intervenciones quirúrgicas fue de 3, 2, 5 y 3 para los pacientes con EBDR-HS, EBDR-nHS, EB distrófica dominante y EBDR-I, respectivamente. Uno de estos pacientes con EBDR-HS llegó a someterse a 22 intervenciones quirúrgicas sucesivas.

En algunas de las series publicadas, las recidivas ocurrieron apenas unos pocos meses después de la operación [7]. Éstas suelen ser más frecuentes en la mano dominante que en la no dominante [5], aunque al comparar manos derechas e izquierdas no se han observado diferencias en cuanto a mejorías clínicas [15].

Se han publicado datos de muchas series de pacientes con EB que se han sometido a una reconstrucción quirúrgica de la mano. Una de las primeras series, que incluía 23 casos distróficos, fue publicada en 1971 por la University of Colorado [7]. En 1993 Vozdvizhensky y Albanova documentaron los casos de 19 niños con edades entre 2 y 14 años que fueron remitidos para una operación de las manos [16]. Todos los niños tenían algún grado de pseudosindactilia y contractura y 12 de los 19 estaban en un estadio avanzado de la formación del mitón. La cohorte más numerosa publicada fuera del NEBR refleja la experiencia del St. Thomas' Hospital, de Londres, durante un período de 10 años (1981–1990), con 45 pacientes y 122 operaciones realizadas en 80 manos [15].

Se han descrito varios abordajes quirúrgicos diferentes para la corrección de estas deformidades de partes acras. La respuesta a ellas será mejor si la intervención se realiza antes de que comience la fase más grave de la sindactilia. La mayoría de los primeros estudios describen la avulsión de la piel de las manos («desguantado») y la inmovilización de los dedos (mediante la colocación de alambres rígidos a lo largo del eje longitudinal de los dedos), seguida por la colocación de injertos de piel, parciales [4, 5, 7, 10] o totales [9]. Puesto que la extremidad por lo general se inmoviliza durante muchas semanas, habitualmente se repara sólo una mano, para permitir el uso de la otra. En los niños, estas intervenciones se suelen programar en los períodos de vacaciones escolares largas, de modo que no interfiera con la asistencia a la escuela, y dejando la reparación de la otra mano para el año siguiente. Desde que comenzó a utilizarse se han descrito diversas variantes de esta técnica, en algunas de las cuales se utilizan injertos de láminas de piel obtenidas artificialmente a partir de tejido cutáneo autógeno [3] y en otras no se utilizan injertos [16].

Reparación de las deformidades del pie

Aunque se realiza con mucha menos frecuencia en los pies gravemente afectados, la liberación del mitón puede mejorar la capacidad de caminar y disminuir el dolor. Por lo general, las razones para realizar esta intervención son el dolor o la dificultad para mantenerse de pie y caminar, así como la imposibilidad de usar calzado a causa de las contracturas por hiperextensión de los dedos del pie [3]. Sólo 6 de 25 pacientes (24%) de la cohorte de Nueva

York y 6 de 50 pacientes (12%) de la cohorte del St. Thomas' Hospital se sometieron a esta intervención. Entre los participantes del NEBR, el 7,9% de los pacientes con EBDR-HS tenían deformidades en los pies que fueron tratadas quirúrgicamente. En general, el número de intervenciones repetidas es mucho menor que en las deformidades de las manos. Entre los pacientes del NEBR, por ejemplo, la media y la mediana de reparaciones quirúrgicas de los pies fue de 1,3 y 1,5, respectivamente.

Otras intervenciones quirúrgicas en los pies que rara vez se realizan son la liberación de tendones [2], la amputación de la porción distal de una falange [2], la artroplastia de Fowler para la corrección de prominencias de las cabezas de los metatarsianos [14] y la astragalectomía, para la corrección de una deformidad en equinovaro [14].

Resumen

Los datos de estudios transversales y longitudinales de cohortes de pacientes con EB de diversos países confirman que el riesgo de deformidades en mitón es extremadamente frecuente en la EBDR, principalmente en los pacientes con el subtipo de Hallopeau-Siemens, en el que prácticamente todos los pacientes presentan esta complicación incapacitante a los 20 años. Prácticamente en todos los subtipos restantes de EB se observan menores riesgos acumulados de pseudosindactilia. Si bien la liberación quirúrgica de las deformidades de la mano puede mejorar temporalmente la funcionalidad, la norma es que se produzcan recidivas que requieran reparaciones repetidas para conservar la mejoría funcional de los dedos. Además, cuando se va a realizar la reparación quirúrgica es necesario practicarla en un estadio precoz de la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca una atrofia muscular secundaria y la resorción ósea de los dedos. Estos datos globales, por tanto, cuestionan si realmente resulta práctico realizar esta cirugía de la mano, a menos que el paciente desee someterse a repetidas intervenciones a lo largo de la vida.

Puesto que estas deformidades aparecen ya en el primer año de la vida, es determinante monitorizar esta complicación durante los primeros años de la infancia y tomar en consideración intervenciones no quirúrgicas, como la fisioterapia (Cap. 3.5) y la colocación de vendajes o férulas en las manos, que podrían reducir el riesgo de que el niño presente deformidades en mitón graves o, al menos, reducir su gravedad.

Bibliografía

1. Becker MH, Swinyard CA (1968) Epidermolysis bullosa dystrophica in children: radiologic manifestations. Radiology 90:124–128

2. Ciccarelli AO, Rothaus KO, Carter DM, Lin AN (1995) Plastic and reconstructive surgery in epidermolysis bullosa: clinical experience with 110 procedures in 25 patients. Ann Plast Surg 35:254–261
3. Eisenberg M, Llewelyn D (1998) Surgical management of hands in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: use of allogenic composite cultured skin grafts. Br J Plast Surg 51:608–613
4. Greider JL Jr, Flatt AE (1983) Care of the hand in recessive epidermolysis bullosa. Plast Reconstr Surg 72:222–227
5. Greider JL Jr, Flatt AE (1988) Surgical restoration of the hand in epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 124:765–767
6. Haber RM, Hanna W, Ramsay CA, Boxall LBH (1985) Cicatricial junctional epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 12:836–844
7. Horner RL, Wiedel J, Bralliar F (1971) Involvement of the hand in epidermolysis bullosa. J Bone Joint Surg (Am) 53:1347–1356
8. Ikeda S, Yaguchi H, Ogawa H (1994) Successful surgical management and long-term follow-up of epidermolysis bullosa. Int J Dermatol 33:442–445
9. Ladd AL, Kibele A, Gibbons S (1996) Surgical treatment and postoperative splinting of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Hand Surg (Am) 21:888–897
10. Marin-Bertolin S, Amaya S, Valero JV, Neira Gimenez C, Marquina Vila P, Amorrortu-Velayos J (1999) Surgical management of hand contractures and pseudosyndactyly in dystrophic epidermolysis bullosa. Ann Plast Surg 43:555–559
11. Mauro MA, Parker CA, Hartley WS, Renner JB (1987) Epidermolysis bullosa: radiographic findings in 16 cases. AJR 149:219–232
12. McGrath JA, O'Grady A, Mayou BJ, Eady RAJ (1992) Mitten deformity of the hands in severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an histological, immunocytochemical and ultrastructural study. J Cut Pathol 19:385–389
13. Resnick JL, Rohrich RJ, May JWJ (1988) Management of advanced foot deformities in dystrophic epidermolysis bullosa. Plast Reconstr Surg 82:888–891
14. Terrill PI, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ (1992) The surgical management of dystrophic epidermolysis bullosa (excluding the hand). Br J Plast Surg 45:426–434
15. Terrill PJ, Mayou BJ, Pemberton J (1992) Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Plast Surg 45:432–442
16. Vozdvishensky SI, Albanova VI (1993) Surgical treatment of contracture and syndactyly of children with epidermolysis bullosa. Br J Plast Surg 46:314–316
17. Wong WL, Pemberton J (1992) The musculoskeletal manifestations of epidermolysis bullosa: an analysis of 19 cases with a review of the literature. Br J Radiol 65:480–484

2.2.6 Otras complicaciones internas

Jo-David Fine

Como se ha analizado en otros capítulos, son diversas las complicaciones extracutáneas de la EB hereditaria. Los principales sistemas de órganos que pueden afectarse en la EB son el tubo digestivo (especialmente el esófago), las vías respiratorias altas, la parte externa del ojo, las manos y los pies y la cavidad bucal. En este capítulo, se analizarán otras complicaciones internas asociadas a la EB y se revisará la literatura relacionada con el tema.

Complicaciones cardíacas

Miocardiopatía

Existen tres subtipos principales de miocardiopatía: dilatada, hipertrófica (estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) y miocardiopatía restrictiva [42]. La insuficiencia cardíaca congestiva es un rasgo característico de la miocardiopatía dilatada. Ésta puede ser causada por muchos procesos distintos, como las carencias de micronutrientes (carnitina [32, 43, 45], selenio [1, 19, 22] y posiblemente, tiamina), sobrecarga de hierro (debida al tratamiento crónico con transfusiones) [33], anemia crónica [25] e infecciones virales (cuyo síntoma es la miocarditis) [12, 28, 31]. Recientemente se ha cuestionado la asociación causal entre miocardiopatía y carencia de selenio, lo que tiene cierta relevancia clínica para la EB [1, 13].

En 1989 se comunicó la presencia de una miocardiopatía dilatada en un paciente de 17 años que padecía EB distrófica recesiva (EBDR) [4]. La miocardiopatía se atribuyó a una sobrecarga de hierro y a hemosiderosis secundaria, dado el número de transfusiones que el paciente había recibido desde los 9 años. En 1996, Melville y cols. [29] comunicaron la presencia de miocardiopatía dilatada mortal en dos niños con EBDR que no guardaban parentesco

entre sí. Uno de ellos presentaba concentraciones bajas de selenio, lo que apuntaba a la carencia de este micronutriente como posible causa. También se encontraron bajas concentraciones de selenio en otros 14 de 25 niños con EBDR en los que no se encontraron cardiopatías; sin embargo el hecho puso en duda la importancia clínica de tal hallazgo en solo uno de los dos niños que presentaban miocardiopatía. La exploración ecocardiográfica de otros 18 niños tampoco detectó la presencia de miocardiopatías, lo cual planteó una interrogante sobre la verdadera frecuencia de su presencia en la EBDR. En un estudio de seguimiento que abarcó siete años de observación, se detectó miocardiopatía dilatada en 6/61 (9,8%) niños con EBDR que fueron evaluados en la misma institución, y la media de edad de la confirmación del diagnóstico mediante ecocardiografía fue de 8,7 años (límites de 5,8 a 12,5 años) [40]. Tres de los seis niños murieron a causa de su cardiopatía en menos de 0,2 a 0,4 años. Cuando se analizaron los datos de cada uno de estos 61 pacientes, se observaron reducciones estadísticamente significativas de las concentraciones sanguíneas de carnitina libre y total, pero no de selenio, antes de la administración de suplementos nutricionales, y ninguno de estos niños tenía ninguna infección viral concomitante que pudiera haber causado la enfermedad. Estos datos apuntaban la posibilidad de que los suplementos de carnitina en los niños con EBDR podrían prevenir el desarrollo de una miocardiopatía dilatada. Esta posibilidad estaría respaldada por el hecho de que el tratamiento con carnitina-L logra revertir la miocardiopatía en algunos pacientes que presentan otras enfermedades subyacentes asociadas a la carencia de carnitina [43, 47].

En un estudio reciente, Fine y cols. revisaron las historias clínicas de 3280 pacientes con EB incluidos en el American National EB Registry (NEBR) desde 1986 hasta 2002, y buscaron la presencia de posibles complicaciones cardíacas [17]. Los datos se estratificaron según los subtipos de EB y según la fuerza de la evidencia de que existiera una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o una miocardiopatía dilatada. Para intentar determinar el riesgo de ICC o de miocardiopatía probablemente resultante de la EB, fueron excluidos de estos análisis los pacientes que presentaban otras causas de ICC (cardiopatía aterosclerótica, cardiopatía congénita, cardiopatía reumática, insuficiencia renal crónica (en cinco pacientes, secundaria a glomerulonefritis (n=1); amiloidosis renal (n=1); causa desconocida (n=3)). De modo similar, fueron excluidos los pacientes con ICC de inicio a los 55 años o después de esta edad.

La insuficiencia cardíaca congestiva o la miocardiopatía dilatada se comunicaron por primera vez a los 3, 2 y 1 años de vida en los pacientes con EBJ-nH, EBDR-HS y EBDR-nHS, respectivamente. En los pacientes con EBJ-nH, el riesgo acumulado fue del 1,14% a los tres años y aumentó al 4,94% a los 40 años o después; el riesgo condicional más elevado, 3,85%, se registró entre los 35 y los 40 años. En los pacientes con EBDR-HS, los riesgos acumulados fueron del 0,72%, 1,45%, 2,28% y 5,52% a los 2, 3, 9 y 20 años. El riesgo condicional más elevado (1,29%) se registró entre los 15 y los 20 años. En nuestra subpoblación de pacientes con EBDR-nHS, los riesgos acumulados fueron del 0,40% y del 1,81% a las edades de 1 y 30 años, respectivamente.

Cuando se tuvieron en cuenta sólo los pacientes que tenían diagnóstico de miocardiopatía dilatada, los riesgos acumulados en los pacientes con EBDR fueron del 0,72%, 1,45%, 2,28%, 3,26% y del 4,51% a los 2, 3, 9,13 y 20 años, respectivamente; el riesgo condicional más elevado (1,29%) se registró entre los 15 y los 20 años. En contraste, el riesgo acumulado máximo en la EBJ-nH fue del 1,14% a los tres años y del 0,40% en los pacientes con EBDR-nHS a la edad de un año.

De los pacientes que presentaban ICC o miocardiopatía, 3 de cada 10 (30%), todos con EBDR-HS, murieron a causa de su cardiopatía a las edades de 2,9, 8 y 21 años. Cuando la población del estudio se limitó a los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía, dos fallecimientos (2/7, 28,6%) fueron atribuidas directamente a esta complicación. Otro paciente que presentaba EBJ-nH y que también fue incluido en los grupos 2 y 3, murió a la edad de 3 años a causa de una insuficiencia respiratoria secundaria a la anestesia; se diagnosticó miocardiopatía dilatada en la autopsia, pero no fue considerada la causa de la muerte. Es importante destacar que otros dos pacientes con EBDR-HS que presentaban ICC concomitante murieron, según se informa, por la ICC o la cardiomegalia a las edades de 21 y 31 años. El mayor de estos dos pacientes también recibió numerosas transfusiones, que posiblemente contribuyeron a una sobrecarga de hierro, mientras que la paciente más joven, padecía también una nefropatía que comenzó 5 años antes del inicio de la ICC, y murió 3 meses después, según se informa, a causa de esta última complicación.

Tomando como punto de partida la información de la base de datos de la población del NEBR, resulta claro que la miocardiopatía dilatada es una complicación real, principalmente de la EBDR-HS, en la que aproximadamente 1 de cada 20 pacientes presenta a los 20 años una ICC sin otra causa evidente. Aún más, la miocardiopatía podría ser una complicación mortal en un subgrupo considerable de pacientes con EB. A pesar de que en la actualidad se considera que ésta se desarrolla principalmente como resultado de una carencia de micronutrientes, existen claramente otros procesos patológicos asociados a la EB, entre ellos la sobrecarga de hierro, la glomerulonefritis y la amiloidosis renal, que también podrían producir una ICC en estos pacientes. En particular, en la cohorte del NEBR el riesgo acumulado de ICC en los pacientes con EBDR e insuficiencia renal crónica concomitante fue casi del 19% a los 35 años.

Según estos datos, se debe realizar un seguimiento de todos los pacientes con EB, y especialmente de aquellos con EBDR-HS, para buscar signos y síntomas precoces de ICC. A estos pacientes se les deben realizar estudios ecocardiográficos y radiológicos, y de las concentraciones tanto de carnitina como de selenio. Si los valores de estas últimas fueran bajos, se debería iniciar tratamiento suplementario. Sin embargo, no queda muy claro si todos los pacientes con EB y riesgo de desarrollar una miocardiopatía deben recibir de forma habitual suplementos de carnitina o selenio, o si se les deberían realizar ecocardiogramas cuando no

existan evidencias clínicas de afectación cardíaca precoz. Asimismo, se debe controlar la presencia de ICC en todo paciente con EB que presente insuficiencia renal crónica.

Complicaciones renales

Es sabido que en la EB se produce afectación renal, especialmente en la EBDR-HS y la EBJ con atresia del píloro (EBJ-AP) [10, 39]. Las lesiones renales pueden ser producidas por varios mecanismos distintos. En primer lugar, la formación crónica de ampollas y estrechamientos ureterales puede provocar hidronefrosis [24], aunque esto no suele producir una insuficiencia renal clínicamente significativa. Una segunda y muy importante causa es la glomerulonefritis, principalmente secundaria a infecciones estreptocócicas cutáneas [27], aunque al parecer rara vez se produce por afectación mesangial por IgA. En tercer lugar, en los riñones puede producirse una amiloidosis secundaria [2, 3, 5, 6, 8, 21, 26, 27, 30, 35, 37, 41]. Por último, hay también una comunicación sobre la presencia de nefritis hereditaria en un paciente con un subtipo localizado («pretibial») de EB distrófica [20].

Hay sólo unas pocas series longitudinales a partir de las cuales se han extrapolado las estimaciones sobre el riesgo de afectación renal en la EB. En 1988, Mann y cols. comunicaron su experiencia con 100 pacientes consecutivos que padecían EBDR-HS, los cuales se sometieron a una microscopia electrónica diagnóstica en la University of Heidelberg, entre 1973 y 1988 [27]. Se encontró afectación renal en dos casos. Uno de ellos, el de un niño de 10 años, se acompañaba de azoemia importante (creatinina, 6,9 mg/dl [526 µmol/l]), que se resolvió en dos semanas sin necesidad de recurrir a diálisis. La biopsia demostró la presencia de glomerulonefritis en semilunas, que se acompañaba de un elevado título sérico de antiestreptolisina O. El segundo paciente, una joven de 17 años, tenía síndrome nefrótico (14,3 g/24 h), azoemia (creatinina 6,2 mg/dl (473 µmol/l) y una concentración de nitrógeno ureico en sangre de 300 mg/dl. Los padres se negaron a que se realizase la diálisis y la paciente murió a los cuatro días. La autopsia reveló la presencia de depósitos de amiloide en los riñones, el hígado y el bazo, así como la presencia de trombosis venosa renal bilateral. Los resultados de estas series, si son representativos de todos los pacientes con EBDR-HS, indicarían que la frecuencia de glomerulonefritis y amiloidosis secundaria en este subgrupo de EB es apenas del 1%, cada una. Sin embargo, estas estimaciones podrían no medir de forma adecuada estos riesgos, puesto que no representan una muestra sin sesgos de la población de pacientes con EB, sino que más bien reflejan solo los datos de los pacientes que fueron remitidos para confirmación diagnóstica mediante microscopia electrónica.

Se buscó la presencia de nefropatía en una segunda serie más pequeña de pacientes con EBDR, tras confirmar mediante microscopia electrónica un caso de amiloidosis renal en un joven de 17 años [21]. Se estudió a 11 pacientes (siete varones y cuatro mujeres; media

de edad de 17,7 años, con límites de 5 a 28 años). Se definió la nefropatía como la presencia tanto de proteinuria como de hematuria (con cilindros eritrocitarios) en tres o más ocasiones y, aunque se determinaron las concentraciones de creatinina, no se comunicaron los resultados. Siete de nueve pacientes con EBDR generalizada cumplieron estos criterios: tres presentaron insuficiencia renal terminal y dos de ellos murieron en menos de dos años desde la aparición de la insuficiencia renal. En cambio, ninguno de los dos pacientes con formas localizadas de EBDR presentó nefropatía. Se detectaron concentraciones elevadas de la proteína amiloide A sérica (AAS) en los 11 pacientes, independientemente del estado renal. Las mayores concentraciones de AAS se encontraron en los pacientes que tenían nefropatía, y las concentraciones promedio fueron 51 veces superiores a los límites normales (de 24,3 a 67,7×). Estos valores contrastaron con las concentraciones 38,2 veces superiores a los límites normales (22,9 a 53,6×) halladas en los pacientes con EBDR generalizada, que aparentemente no tenían nefropatía, y con concentraciones 6,1 veces superiores a los límites normales (3,1 a 9,0×) en los pacientes con EBDR localizada, ninguno de los cuales tenían una nefropatía detectable. Los autores argumentaron que, según los valores de la AAS, existía amiloidosis secundaria en ambos casos, aunque la biopsia sólo demostró la presencia de depósitos de amiloide en un paciente: el probando de 17 años. Sin embargo, esta conclusión es injustificada sobre la base de las evidencias presentadas, por numerosas razones. En primer lugar, aunque demostraron que la hematuria y la proteinuria microscópicas son habituales en la EBDR, no pudieron excluir otras fuentes de hematuria y proteinuria (como desgarros o rotura de las ampollas presentes en el uroepitelio que reviste otras porciones del aparato genitourinario). Queda pendiente que otros autores confirmen la frecuencia de cilindros eritrocitarios urinarios observada por ellos. En segundo lugar, no es posible excluir otros tipos de nefropatías (p. ej., la glomerulonefritis mesangial difusa), si no se realiza una biopsia renal. En tercer lugar, es sabido que algunas enfermedades no relacionadas entre ellas, incluso las infecciones crónicas, puede asociarse a una concentración con frecuencia muy elevada de AAS, y que no todos estos pacientes presentaron una amiloidosis secundaria generalizada confirmada por biopsia [11]. Al contrario, la AAS actúa como un reactante de la fase aguda, y aumenta en respuesta al daño tisular y la inflamación. Así, las concentraciones elevadas de AAS probablemente son necesarias pero no suficientes para causar el depósito de amiloide en los tejidos.

Igualmente son pocos los datos publicados sobre el riesgo de muerte por nefropatía en el caso de la EB hereditaria. Woo y cols., por ejemplo, presentaron un caso mortal de insuficiencia renal crónica en un paciente con EBJ generalizada, que no iba acompañada de atresia del píloro [46]. Es importante destacar que la muerte se debió a una hemorragia intracraneal y a sepsis, no a insuficiencia renal terminal, y que aunque no se obtuvo una biopsia renal para confirmar la causa subyacente de la nefropatía, se excluyó la hidronefrosis mediante ecografía. También se documentó otro caso de amiloidosis generalizada, que en la autopsia se confirmó estaba presente en riñones, bazo, hígado y pulmones, en una joven

de 25 años que padecía EBDR-HS [8]. No obstante, la joven también tenía un carcinoma espinocelular metastásico, que es la causa habitual de muerte en los adultos con EBDR-HS [18]. Cuesta-Estelles y cols. describieron el caso de un joven de 20 años que padecía EBDR-HS y tenía antecedentes de infecciones recurrentes de las vías urinarias y hematuria macroscópica, y que llegó a presentar un síndrome nefrótico, azoemia e hipertensión [9]. Este paciente finalmente murió como consecuencia de un coma urémico que se produjo después del intento fallido de conseguir un acceso vascular para realizar la diálisis. Si bien la nefropatía se atribuyó a una glomerulonefritis mesangial por IgA, no se realizó una biopsia renal y no se pudo excluir la amiloidosis ni una glomerulonefritis postestreptocócica como causa subyacente de la insuficiencia renal.

Utilizando los datos recopilados por el NEBR durante 16 años, se realizaron estimaciones del riesgo de muerte por insuficiencia renal en la EB [15]. En esta cohorte se produjeron siete muertes y en ningún paciente se encontraron evidencias de una obstrucción mecánica crónica en el aparato genitourinario, como tampoco ninguno presentaba diabetes mellitus ni hipertensión preexistentes. Dos de estos pacientes fueron tratados con diálisis (hemodiálisis 1; diálisis peritoneal 1). El 3,55% y el 0,52% de los pacientes con EBDR-HS y EBJ-nH murieron por insuficiencia renal. Cuando se realizó la modelación bioestadística, el riesgo acumulado de muerte por insuficiencia renal fue del 12,33% en los pacientes con EBDR-HS a los 35 años. Ninguna de estas muertes ocurrió antes de los 14 años y el riesgo condicional más elevado (6,0%) se registró entre las edades de 20 y 25 años. En cambio, se registró sólo una muerte en la EBDR-nHS y otra en la EBJ-nH, y los riesgos acumulados fueron del 1,16% y del 0,67% a las edades de 25 y 1 año, respectivamente.

En cambio, la alteración renal en la EBJ-AP por lo general se ha atribuido a hidronefrosis [10, 34, 36, 44], probablemente como resultado final de la formación recurrente de ampollas en el uroepitelio, sobre todo en la zona de unión ureterovesical, lo cual condujo a la formación progresiva de cicatrices y a la afectación de la luz ureteral. Cuando esta literatura fue revisada de forma crítica, se identificaron 70 pacientes con EBJ-AP, 51 de los cuales se habían sometido a reparaciones quirúrgicas. En 7, 3 y 2 de estos 51 pacientes se encontraron hidronefrosis, estenosis u obstrucción de la unión ureterovesical e insuficiencia renal (de causa indefinida), respectivamente.

Sobre la base de toda la bibliografía citada anteriormente, queda claro que aproximadamente uno de cada ocho pacientes con EBDR-HS probablemente fallecerá por insuficiencia renal crónica. Por tanto, conociendo las probabilidades de mortalidad por esta causa, se considera aconsejable realizar cribados periódicos para detectar alteraciones renales subclínicas. Sin embargo, no está tan claro en qué medida un tratamiento intensivo, principalmente por diálisis, puede reducir el riesgo de muerte una vez que se ha producido la insuficiencia renal. Tampoco está claro si en la EB las distintas afecciones renales subyacen-

tes influyen en el riesgo final de muerte por lesión renal. En cambio, es bien conocido que en la EBJ-AP, más que las lesiones en los glomérulos, se producen lesiones mecánicas en los uréteres y otras partes del aparato genitourinario.

Complicaciones del aparato genitourinario

En general, las complicaciones del aparato genitourinario son poco frecuentes en la EB, y el primer caso publicado data de 1973 [24], muy probablemente en un niño con EBDR-nHS. Actualmente, se sabe que en la EB pueden producirse varias complicaciones urológicas. En la uretra pueden aparecer estenosis o estrecheces del meato urinario y divertículos. Las complicaciones en el pene consisten en formación de cicatrices en el glande, hipospadias y epispadias. En los genitales externos femeninos se ha encontrado fusión parcial de los labios vulvares, estrechamiento del vestíbulo vaginal, y reflujo urinario hacia la vagina y la cavidad uterina. Entre las anomalías de la vejiga se hallan la formación de hendiduras microscópicas, ampollas macroscópicas, edema, cistitis, infecciones, reducción de la capacidad de la vejiga, engrosamiento de la pared vesical y extrofia vesical. Las complicaciones ureterales comunicadas son estenosis del uréter o la unión ureterovesical, fibrosis ureteral, reflujo ureteral con válvulas uretrales posteriores, hendiduras microscópicas en el uréter e hidrouréter. En el riñón se ha encontrado estenosis de la pelvis renal o hendiduras microscópicas, hidronefrosis, pielonefritis, infecciones recurrentes e insuficiencia renal.

Fine y cols. utilizaron la base de datos del NEBR para estimar la frecuencia de complicaciones del aparato genitourinario en la población estadounidense con EB [16]. En general, se encontraron anomalías urológicas en sólo una minoría de pacientes (17% al 31%) en los subtipos más importantes de EB, y la frecuencia más elevada se observó en la EBJ-H. La complicación más frecuente fue la estenosis del meato uretral, que se observó en el 11,6% y el 8,0% de los pacientes con EBJ-H y EBDR-HS, respectivamente; es de suponer que se produjeron como resultado de las ampollas y erosiones recurrentes. La retención urinaria, la hidronefrosis y la hipertrofia vesical se encontraron con más frecuencia en la EBJ-H, con frecuencias del 9,3%, 7,0%, y 4,6%, respectivamente. Menos del 3% de los pacientes con EBDR-HS experimentaron retención urinaria. En cambio, la pielonefritis y la cistitis fueron más frecuentes en la EB simple generalizada (variante de Koebner) y en la EBDR inversa.

Se han realizado una amplia variedad de procedimientos urológicos para tratar de corregir estas complicaciones, entre ellas citoscopia, cistostomía suprapúbica, ureterostomía, dilatación ureteral y colocación de endoprótesis, resección y reimplantación ureteral, sondaje uretral, dilatación del meato uretral, meatomía, lisis del himen y de los labios fusionados, electrorresección del cuello y válvulas de la vejiga, vesicostomía, ureterosigmoidostomía, nefrolitotomía secundaria a cálculos urinarios, colocación del tubo de nefrostomía

y urostomía con reservorio cutáneo continente. Aunque los resultados muchas veces son satisfactorios, la literatura médica también describe complicaciones postoperatorias que probablemente son resultado de la inestabilidad mecánica de algunos tejidos en la EB. Sin embargo, según los datos del NEBR, no parece existir un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la práctica de la circuncisión en los lactantes con EB y, al menos en esta cohorte específica, muchos adultos incircuncisos presentaron fimosis dolorosa que condujo a una retención urinaria aguda y a la necesidad de intervención quirúrgica inmediata. Por consiguiente, no existen contraindicaciones a la circuncisión en la EB, independientemente del subtipo de EB presente, y al menos algunos datos apuntan a una posible ventaja de la realización de ésta en la lactancia, en tanto que podría evitar una fimosis en el futuro.

Dada la baja frecuencia relativa global de las complicaciones del aparato genitourinario, no parece rentable realizar controles habituales a los pacientes en busca de estas complicaciones cuando no existen signos y síntomas clínicos evidentes. No obstante, la EBJ-AP es una excepción a esta regla, puesto que es bien conocido que este subtipo específico de EB se asocia a numerosas complicaciones del aparato genitourinario.

Osteoporosis y osteopenia

Como se comentó anteriormente (Cap. 2.2.5), las deformidades en mitón de las partes acras son una bien conocida complicación de la EB, principalmente de la EBDR-HS. Sin embargo, hasta hace poco existía poca información cuantitativa sobre el riesgo de osteoporosis y osteopenia en estos pacientes. En una publicación reciente [14], se documentó la presencia de osteoporosis en 39 niños con EB, de los cuales 32 tenían EBDR. Se encontró una interdependencia entre la disminución de la masa ósea y la actividad física escasa. En otra cohorte de 42 pacientes adultos con EBDR (media de edad 29; límites de 15 a 66), se realizaron absorciometrías de rayos X de doble energía (DEXA), para tratar de averiguar la magnitud de la osteoporosis y la osteopenia. Entre todos los pacientes con EBDR, las frecuencias fueron del 43% y del 41%, respectivamente. Cuando se estratificaron según el subtipo de EBDR, las mayores frecuencias se observaron en los pacientes con EBDR-HS, donde el 60% y el 32% de éstos tenían osteoporosis y osteopenia, respectivamente. Si bien no se encontraron diferencias en cuanto al sexo, las frecuencias más elevadas correspondieron a los pacientes más jóvenes. Esto último, sin embargo, podría simplemente estar marcado por el escaso número de pacientes evaluados y la forma en que fueron seleccionados para este estudio.

Sobre la base de estos estudios, queda claro que la osteoporosis y la osteopenia son cuestiones importantes en los pacientes con EBDR, incluso en aquellos que no presentan retraso del crecimiento ni evidencia de deformidades de partes acras. También es probable que las anomalías óseas se produzcan en otros subtipos graves de EB, principalmente en la

EBJ-H. La incidencia de osteoporosis en los pacientes con EB es clínicamente importante, pues se sabe que la osteoporosis es un importante factor de riesgo de fracturas óseas. Existen muchas causas conocidas de osteoporosis que podrían ser particularmente relevantes para el desarrollo de esta complicación en los pacientes con afectación grave por la EB, entre ellas la desnutrición crónica, la insuficiencia renal concomitante, el consumo insuficiente de calcio, la inmovilización o la actividad física escasa, el envejecimiento, y, si los datos anteriores sobre la EB son incorrectos, el sexo femenino [7, 38]. En el caso de la EBDR grave, el consumo nutricional insuficiente puede ser reflejo de la gravedad de la afectación de las mucosas de la cavidad bucal, el esófago y el intestino delgado, exacerbada por la disminución de la ingesta de alimentos por vía oral a causa del dolor y del estreñimiento crónico. Respalda la función de la dieta el hecho de que en un paciente adulto con EBDR que había tenido múltiples fracturas vertebrales, se encontraron bajas concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D [23]. Es interesante, sin embargo, que estos signos también se encontraron, con una frecuencia menor que la observada en la EBDR-HS, en otros subtipos de EBDR que no tienen estos otros factores de riesgo. Ello presupone que existen otros factores aún no determinados que posiblemente contribuyen al desarrollo de anomalías óseas en los pacientes menos gravemente afectados._

Si bien aún no se han demostrado en un ensayo aleatorizado doble ciego en pacientes con EBDR, estos datos plantean la cuestión de si el suplemento de calcio y vitamina D debería ser parte de la atención habitual de los pacientes con EB gravemente afectados. También es posible que merezca la pena intentar el tratamiento oral con bisfosfonatos (Cap. 3.4), aunque la gravedad de la afectación esofágica en muchos pacientes con EBDR podría impedir que al menos algunos pacientes lo toleren bien. La DEXA parece ser un estudio diagnóstico fácil de ejecutar y bien tolerado en los pacientes con EB, independientemente del grado de gravedad clínica, ya que puede realizarse sin tener que retirar los vendajes de la piel. En los pacientes con osteoporosis, sería lógico realizar pruebas analíticas para excluir las endocrinopatías (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo) que se asocian a disminución de la densidad ósea.

Anemia

Es conocida la aparición de anemia en pacientes con EB grave, especialmente en la EBDR-HS y la EBJ-H, pero también en menor medida en algunos otros subtipos. En la mayoría de los pacientes parece ser de origen multifactorial, produciéndose la anemia de las enfermedades crónicas. Los factores que contribuyen a la anemia en estos pacientes son entre otros la pérdida crónica de sangre, hierro y proteínas a través de las heridas abiertas en la piel y de las erosiones presentes en el tubo digestivo, y la ingesta y absorción insuficientes de hierro y otros nutrientes. En un estudio, el tiempo de supervivencia de los eritrocitos estaba reducido en dos pacientes con EBDR, pero estos datos todavía no han sido confirmados por

otros autores. Se pueden encontrar grados variables de anemia, con valores de hematocrito del 18% al 20% en los pacientes con EB más gravemente afectados. Sin duda esta anemia tan intensa contribuye a que exista fatiga crónica, a la ausencia de la sensación de bienestar y a una cicatrización deficiente.

Parece que los suplementos de hierro por vía oral sólo son parcialmente beneficiosos, incluso en pacientes capaces de tolerar aceptablemente los efectos gastrointestinales colaterales de este tratamiento, siendo necesarias en algunos pacientes transfusiones crónicas. Sin embargo, la sobrecarga de hierro parece ser una complicación muy poco frecuente. La administración parenteral de eritropoyetina aparentemente sólo influye moderadamente en estos pacientes, aunque algunos médicos la utilizan con frecuencia.

Consideraciones ginecológicas

El retraso de la pubertad es la norma en las adolescentes con EBDR-HS y EBJ-H, y puede tener una repercusión psicológica negativa significativa, pues estas jóvenes se esfuerzan por estar fisiológicamente a la altura de sus semejantes. A pesar de la gravedad de su enfermedad, muchas mujeres con EBDR generalizada, entre ellas las que padecen el tipo de Hallopeau-Siemens, son sexualmente activas. Es un tanto sorprendente que, con excepción de las mujeres que padecen EBDR inversa, en las que las erosiones perineales graves son extremadamente comunes, la mayoría del resto de las pacientes pueden realizar el coito sin que se produzcan erosiones clínicamente importantes o ampollas en la vagina.

Parece que padecer una EB aparentemente no repercute de forma negativa en la capacidad de las mujeres para dar a luz. De hecho, la mayoría tolera bien el parto vaginal. Así, parece no haber necesidad de que las mujeres embarazadas que padezcan EB tengan que someterse a cesáreas. De forma análoga la mayoría de estas mujeres parecen tolerar bien la lactancia natural, cuando optan por ella. No existen datos consistentes que indiquen que el embarazo en sí se asocie a mejoría o a empeoramiento de la EB, aunque hay comunicaciones aisladas de ambos resultados.

Bibliografía

1. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA (2003) The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. Med Sci Monit 9:RA9–RA18
2. Bourke JF, Browne G, Gaffney EF, Young M (1995) Fatal systemic amyloidosis (AA type) in two sisters with dystrophic epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 33:370–372
3. Breathnach SM (1990) Bullous amyloidosis. In: Wojnarowska F, Briggaman RA (eds) Management of blistering diseases. Chapman and Hall Medical, London

4. Brook MM, Weinhouse E, Jarenwattananon M, Nudel DB (1989) Dilated cardiomyopathy complicating a case of epidermolysis bullosa dystrophica. Pediatr Dermatol 6:21–23
5. Brownstein MH, Helwig EB (1974) Systemic amyloidosis complicating dermatosis. Arch Dermatol 102:1–7
6. Bureau MMY, Barriere H, Litoux P, Bureau B, Buhour B (1968) Amyloidose hepatique et renale au cours d'une epidermolyse bulleuse. Bull Soc Fr Derm Syph 75:360–362
7. Compston JE (1992) Risk factors for osteoporosis. Clin Endocrinol 36:223–224
8. Csikos M, Orosz Z, Bottlik G, et al (2003) Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. Clin Exp Dermatol 28:163–166
9. Cuesta-Estelles G, Escobedo-Rumoroso JM, Garces-Lopez L, Perez-Garcia A (1998) Epidermolysis bullosa and chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 13:2133–2134
10. Dank JP, Kim S, Parisi MA, et al (1999) Outcome after surgical repair of junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome. Arch Dermatol 135:1243–1247
11. DeBeer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GRV, Pepys MB (1982) Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. Lancet ii:231–234
12. Feldman AM, McNamara D (2000) Myocarditis. N Engl J Med 343:1388–1398
13. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs Jr GF (2002) Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. Int J Cardiol 86:311–316
14. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al (2006) Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 154:959–962
15. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of death from renal disease: experience of the National EB Registry. Am J Kidney Dis 44:651–660
16. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry and review of the literature. J Urol 172:2040–2044
17. Fine J-D, Hall M, Weiner M, Li K-P, SuchindranC(2008) The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. Br J Dermatol (in press)
18. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Cancer and inherited epidermolysis bullosa: Life-table analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
19. Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, et al (1981) An Occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. N Engl J Med 304:1210–1212
20. Kagan A, Feld S, Chemke J, Bar-Khayim Y (1988) Occurrence of hereditary nephritis, pretibial epidermolysis bullosa, and beta-thalassemia minor in two siblings with endstage renal disease. Nephron 49:331–332
21. Kaneko K, Kakuta M, Ohtomo Y, et al (2000) Renal amyloidosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Dermatology 200:209–212
22. Kanekura T, Yotsumoto S, Maeno N, et al (2005) Selenium deficiency: report of a case. Clin Exp Dermatol 30:346–348
23. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S (1999) Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 141:934–935
24. Kretkowski RC (1973) Urinary tract involvement in epidermolysis bullosa. Pediatrics 51:938–941

25. Lewis BS, Rachmilewitz EA, Amitai N, Halon DA, Gotsman MS (1978) Left ventricular function in thalassemia and effect of multiple transfusions. Am Heart J 96:636–645
26. Malaga S, Fernandez Toral J, Santos F, Riesgo I, Crespo M (1983) Renal amyloidosis complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa in childhood. Helv Paediatr Acta 38:167–170
27. Mann JFE, Zeier M, Zilow E, et al (1988) The spectrum of renal involvement in epidermolysis bullosa dystrophica hereditaria: report of two cases. Am J Kidney Dis 11:437–441
28. Matsumori A (1997) Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy – role of viruses, cytokines, and nitric oxide. Jpn Circ 61:275–291
29. Melville C, Atherton D, Burch M, Cohn A, Sullivan I (1996) Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 135:603–606
30. Miescher G (1937) Epidermolysis bullosa vegetans mit amyloid. Dermatol Z 76:1–5
31. Morelli S, Dianzani C, Sgreccia A, Porciello R, Bottoni U, Calvieri S (2001) Reversible acute global left ventricular dysfunction in a patient with autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Int J Cardiol 79:321–323
32. Paulson DJ (1998) Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. Mol Cell Biochem 180:33–41
33. Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF (1986) Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. J Am Coll Cardiol 8:436–440
34. Reitelman C, Burbige KA, Mitchell ME, Helsle TW (1986) The urological manifestations of epidermolysis bullosa. J Urol 136:1320–1322
35. Ridley CM, Levy IS (1968) Epidermolysis bullosa and amyloidosis: a case report. Trans St John Hosp Derm Soc 54:75–82
36. Rosenberg D, Dodat H, Cottin X, Cambazard F, Chappuis JP, Salle B (1987) Atteinte du tractus urinare au cours du syndrome epidermolyse bulleuse congenitale – atresia du pylore. Arch Fr Pediatr 44:867–870
37. Schubert H, Hochhelm A (1975) Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica polydysplastica mit tödlichem Ausgang bei sekund€arer Amyloidose. Derm Mschr 161:399–401
38. Seeman E (2002) Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 359:1841–1850
39. Shaw DW, Fine J-D, Piacquadio DJ, Greenberg MJ, Wang-Rodriguez J, Eichenfield LF (1997) Gastric outlet obstruction and epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 36:304–310
40. Sidwell RU, Yates R, Atherton D (2000) Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dis Child 83:59–63
41. Thivolet J (1965) Epidermolyse bulleuse dystrophique compliquee d'amyloidose viscerale. Bull Soc Franc Dermatol Syphil 72:315–319
42. Towbin JA (1999) Pediatric myocardial disease. Pediatr Clin North America 46:289–312
43. Waber LJ, Valle D, Neill C, DiMauro S, Shug A (1982) Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. J Pediatr 101:700–705
44. Wallerstein R, Lentkek Klein M, Genieser N, Pulkkinen L, Uitto J (2000) Epidermolysis bullosa, pyloric atresia, and obstructive uropathy: a report of two cases with molecular correlation and clinical management. Pediatr Dermatol 17:286–289
45. Winter SC, Szabo-Aczdel S, Curry CJR, Hutchinson HT, Hogue R, Shug A (1987) Plasma carnitine deficiency: clinical observations in 51 pediatric patients. AJDC 141:660–665
46. Woo HJ, Lee JH, Kim SC, Kim CW, Kim TY (2000) Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa – poor prognosis associated with chronic renal failure. Clin Exp Dermatol 25:212–214
47. Zales VR, Benson JrDW(1995) Reversible cardiomyopathy due to carnitine deficience from renal tubular wasting. Pediatr Cardiol 16:76–78

2.2.7 Muerte prematura en la epidermólisis bullosa

Jo-David Fine

Es sabido que la EB hereditaria puede causar la muerte, especialmente durante los primeros años de la infancia. Por desgracia, en la actualidad hay pocos datos basados en la evidencia publicados sobre la evolución natural de la EB, que ayuden a los médicos y a los padres a determinar no solo los principales riesgos de muerte, sino también el momento más frecuente de aparición de estos riesgos. En relación con ello, muchas de estas complicaciones médicas están muy influenciadas por el subtipo de EB. Un mejor conocimiento de los riesgos de muerte prematura asociados a la EB permitirá realizar una vigilancia mejor y una intervención médica más precoz, lo que mejoraría el pronóstico de las personas afectadas por esta enfermedad.

En este capítulo se identificarán las principales causas de muerte, utilizando los datos generados por el American National EB Registry (NEBR), la mayor cohorte del mundo de pacientes con EB bien descritos, que fueron seguidos de forma sistemática para este propósito desde 1986 hasta 2002.

Valoración de causas globales de muerte y años de vida perdidos (AVP)

Entre las principales causas de muerte atribuibles a la EB se encuentran sepsis, neumonía, insuficiencia respiratoria por motivos distintos de la neumonía, retraso del desarrollo, insuficiencia renal y carcinomas epidermoides metastásicos [*6*]. Las frecuencias dependen en gran medida del tipo y subtipo de EB, como se comentará más adelante.

Las compañías aseguradoras utilizan frecuentemente el cálculo de los años de vida perdidos, con datos actuariales, para demostrar la repercusión de determinados acontecimientos en la mortalidad global. Estos cálculos se realizan convencionalmente estableciendo el límite a los 65 años. En el caso de la EB, sin embargo, este valor límite tan alto podría per-

mitir la inclusión de otras causas de muerte, como cardiopatía ateroesclerótica, accidentes cerebrovasculares, neoplasias no asociadas a la EB (p. ej., cánceres de mama, ovario, colon y próstata) y accidentes de tráfico, y originar confusión sobre la valoración de la repercusión de la propia EB sobre el riesgo de muerte prematura. Por esta razón, para la mayoría de los cálculos de AVP en la base de datos del NEBR se utilizó un valor de límite de 50 años, comparándose entonces los datos obtenidos con los de la población estadounidense general [7].

Considerando todos los tipos de EBS, la estimación global de AVP fue insignificante (0,3 años). Cuando se separaron los subtipos localizados y generalizados de EBS, el valor más elevado fue de sólo 0,8 años, y se observó en los pacientes con EBS generalizada, principalmente en la EBS-DM. Este valor contrasta con los AVP globales observados en la EBJ a los 50 años, que fueron de 19,4 años.

Cuando se separaron los subtipos EBJ-H, EBJ-nH y los subtipos indeterminados de EBJ, los AVP a los 50 años fueron de 19,8, 7,6 y 22,6 años, respectivamente, y se elevaron a 30,6, 13,0 y 25,6 años cuando el límite se estableció a los 65 años. El valor más elevado de AVP de estos tres subtipos de EBJ, que fue el observado en la EBJ de subtipo indeterminado, era esperado ya que este subtipo es el utilizado habitualmente como diagnóstico en los lactantes con EBJ que fallecen antes de alcanzar una edad suficiente como para presentar signos clínicos suficientemente característicos para permitir su inclusión en un subtipo determinado. Por tanto, constituyen lo que hace muchos años simplemente se denominaba EB letal.

Entre los pacientes con EBDD no se observaron valores significativos de AVP, independientemente de que para los cálculos se estableciera el límite a los 50 o a los 65 años. Entre todos los pacientes con EBDR, los AVP fueron de 10,3 y 29,9 años a las edades de 50 y 65 años. Cuando se separaron en los subtipos EBDR-HS y todos los demás subtipos de EBDR, los AVP observados fueron de 17,1 y 37,8 años, y de 4,2 y 26,3 años, respectivamente, a las edades de 50 y 65 años. La consideración de los AVP en el límite más elevado es de importancia clínica en el caso de la EBDR pues, como se analizará, el principal riesgo de muerte en estos pacientes concretos durante la edad adulta es el carcinoma epidermoide metastásico, y este riesgo continúa elevándose después de los 50 años.

Riesgo de muerte prematura, todas las causas

Recientemente se han realizado análisis de mortalidad para cada subtipo de EB, con el objetivo de determinar el riesgo acumulado de muerte (que incluyera todas las causas) en la infancia, para cada uno de los principales subtipos de EB [4]. Estas curvas se muestran en la Figura 2.2.7-1. Durante los primeros 15 años de vida no se observaron muertes entre los niños con EBS-WC y EBDD, lo cual concuerda con la actividad relativamente más leve de

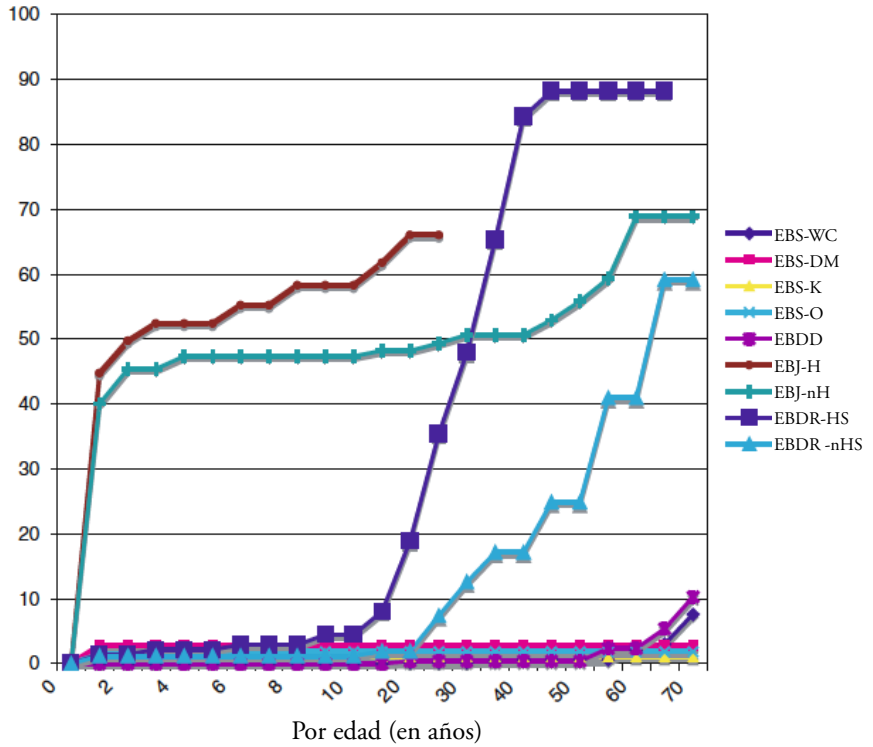


Fig. 2.2.7-1. Riesgo acumulado de muerte (todas las causas) en la EB, estratificado por los subtipos más importantes de EB

las manifestaciones clínicas cutáneas y extracutáneas en estas dos poblaciones de pacientes. Incluso a los 50 años el riesgo acumulado global de muerte fue de sólo el 0,6% y 0,4%, respectivamente (Fine JD, datos no publicados, 2008). En los pacientes con EBS-DM y EBS-K, los riesgos acumulados en ambos subtipos a las edades de 1 y 50 años fueron del 2,8% y del 1,1%. Estos datos coinciden con los informes de casos publicados por otros autores, que indican que la EBS-DM rara vez es mortal durante la lactancia.

Resulta llamativo el contraste para las cifras de riesgo acumulado de muerte en niños con EBJ, que fueron del 44,7% en la EBJ-H y del 40,0% en la EBJ-nH a la edad de 1 año, y se elevaron al 61,8% y al 48,2% en la EBJ-H y EBJ-nH, respectivamente, a los 15 años [4]. Los valores más elevados de riesgo condicional de muerte en los pacientes con EBJ-H y EBJ-nH se registraron durante el primer año de vida (44,7% y 40,0%, respectivamente), y los segundos valores máximos se registraron entre las edades de 1 y 2 años (EBJ-H, 9,1%; EBJ-nH, 9,0%).

Estos valores tan elevados de riesgo acumulado de muerte en los lactantes con EBJ pueden compararse con los observados en los pacientes con EBDR-HS, en los que estos valores fueron del 1,4%, 2,1%, 4,5% y 8,0% a las edades de 1, 5, 10 y 15 años respectivamente, pero se elevaron rápidamente al 18,8%, 35,4%, 47,9%, 65,3%, 84,2% y 88,2% a las edades de 20, 25, 30, 35, 40 y 45 o más años (Fine JD, datos no publicados, 2008). Los valores de riesgo acumulado más bajos se observaron en los pacientes con EBDR-nH, aunque a las edades de 55 y 65 años se elevaron al 41,0% y 59,1%.

Riesgo de muerte por retraso del desarrollo

El retraso del desarrollo se observa casi exclusivamente en pacientes con EBJ y puede conducir a la muerte durante los primeros meses de la lactancia. Entre los participantes del NEBR, los riesgos acumulado y condicional de muerte atribuidos exclusivamente al retraso del desarrollo fueron del 16,7% y del 4,0% en los pacientes con EBJ-H y EBJ-nH respectivamente, al año de edad [4]. A los 2 años y después, los valores de riesgo acumulado de muerte por retraso del desarrollo se elevaron al 20,5% en los pacientes con EBJ-H y se mantuvieron en el 4,0% en los pacientes con EBJ-nH.

Riesgo de muerte por sepsis

Todavía en 1980, la sepsis se consideraba un problema clínico importante en los niños con EB, y muchas autoridades declaraban que era la principal causa de muerte. Aunque es posible que este hecho continúe siendo una realidad en algunos países, la disponibilidad y el uso generalizados de antibióticos de amplio espectro, junto con el empleo habitual de vendajes semisintéticos estériles, han reducido de forma considerable la frecuencia de aparición y de resistencias al tratamiento de la sepsis en pacientes con EB. Los microorganismos encontrados con más frecuencia son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*, los cuales colonizan la piel y pueden entrar al torrente circulatorio a través de las erosiones y úlceras que no cicatrizan. En algunos lactantes también puede producirse septicemia por *Candida*, por lo general como resultado de la contaminación de sondas permanentes y de vías intravenosas. El *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) está convirtiéndose en un microorganismo cada vez más frecuente, especialmente en los lactantes con EB que adquieren estas infecciones intrahospitalarias, producto de hospitalizaciones prolongadas, o como resultado del uso crónico de antibióticos tópicos extremadamente potentes (principalmente, mupirocina) en extensas zonas de la piel.

En la población del NEBR, la muerte por sepsis se observó con frecuencias variadas en la mayoría de los subtipos de EB, con valores de riesgo acumulado al año de edad del orden del 0,4% en los pacientes con EBDR-HS al 19,5% en la EBJ-nH [4] (Fig. 2.2.7-2). Los

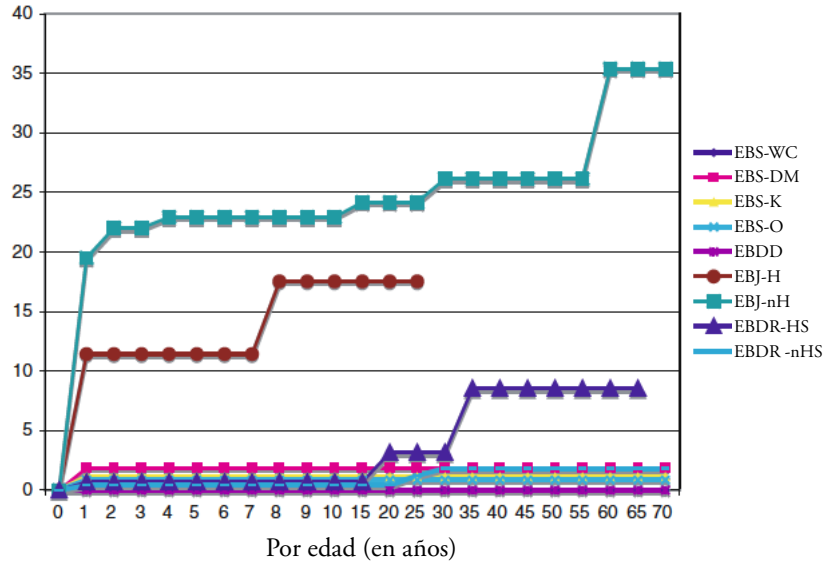


Fig. 2.2.7-2. Riesgo acumulado de muerte por sepsis, estratificado por los subtipos más importantes de EB

riesgos más elevados de muerte por sepsis durante la infancia se observaron en la EBJ. En los pacientes con EBJ-H el riesgo acumulado fue del 11,4% a la edad de 1 año y del 17,5% a la de 8 años o más, mientras que el riesgo acumulado en la EBJ-nH alcanzó valores del 22,9%, 26,1% y 35,4% a las edades de 4, 30 y 60 años, respectivamente (Fine JD, datos no publicados, 2008). Es significativo que la mayoría de las muertes en la EBS-DM podrían atribuirse a la sepsis, registrándose una mortalidad por esta causa al año de edad del 1,9%.

En cambio, el riesgo de muerte por sepsis fue mucho menor en los pacientes con EBDR-HS, aun cuando la extensión general y la gravedad de la afectación cutánea en estos pacientes fueron prácticamente idénticas a las que se observaron en la EBJ-H. Entre los pacientes con EBDR-HS, el riesgo acumulado de muerte por sepsis fue de sólo el 0,7% hasta los 19 años, y aumentó al 3,2% a los 20 años y al 8,5% a los 35 años o más. En los pacientes con EBDR-nHS se observó un riesgo incluso menor (0,4% a los 24 años y 1,8% en adelante).

Muerte por enfermedades respiratorias

En la población del NEBR se encontraron dos causas principales de muerte de origen pulmonar: neumonía e insuficiencia respiratoria. Entre los pacientes con EBS de cualquier

subtipo o con EBDD no se encontraron muertes por neumonía. Hasta los 14 años, esta era una preocupación principalmente en los niños con EBJ, cuyos riesgos acumulados fueron del 3,0% a la edad de 1 año o más en la EBJ-H, y del 1,7% en la EBJ-nH a la edad de 2 años o más [4]. En los niños de más edad con EB y en los adultos, la muerte se atribuyó a neumonía con mayor frecuencia, casi exclusivamente en los pacientes con EBDR. A la edad de 40 años, por ejemplo, el riesgo acumulado de muerte por neumonía fue del 20,2% y del 2,5% en los pacientes con EBDR-HS y EBDR-nHS (Fine JD, datos no publicados, 2008). En los pacientes con EBDR-nHS y EBJ-nH se observó un inexplicado aumento al 10,0% y al 9,6%, a los 55 años o después. Es posible que muchas de estas muertes, por no decir todas, atribuidas a neumonía en los pacientes con EBDR hayan sido resultado de una sepsis secundaria a carcinomas epidermoides metastásicos en estadios finales más que a una neumopatía bacteriana primaria.

La insuficiencia respiratoria estuvo incluida entre las causas de muerte principalmente en los pacientes con EBJ y EBDR. En la base de datos del NEBR no se pudieron determinar las causas precisas de insuficiencia respiratoria, puesto que los datos del registro se basaban principalmente en los certificados de defunción. En los pacientes con EBJ, se documentaron riesgos acumulados del 8,7% y 9,0% a la edad de 1 año, y del 14,1% y 13,8% a los 6 años o más de edad, en los pacientes con EBJ-H y EBJ-nH [4]. Puesto que en estos dos subtipos de EBJ estas curvas son muy similares a las de riesgos acumulados de estenosis u obstrucción laringotraqueal [2], es muy posible que los datos sobre muertes por insuficiencia respiratoria reflejen el riesgo de muerte por obstrucción de las vías respiratorias superiores asociada a la EB, más que por alguna otra causa respiratoria. Es importante señalar, que a la edad de 1 año el riesgo de muerte por insuficiencia respiratoria fue del 0,9% en los pacientes con EBS-DM, lo que resulta desconcertante pues se sabe que en los lactantes con EBS-DM rara vez se produce estenosis laringotraqueal, del mismo modo que se sabe que es más típica entre los que padecen EBJ. En cambio, prácticamente no se atribuyeron muertes a insuficiencia respiratoria en los pacientes con EBDR antes de los 15 años, de modo que estas curvas son semejantes a las del riesgo de carcinomas epidermoides en este tipo de pacientes. Los valores más elevados de riesgo acumulado de muerte por insuficiencia respiratoria en los pacientes con EBDR se observaron en la EBDR-HS (8,4% a los 35 años) y en la EBDR-nHS (10, 0% a los 55 años) (Fine JD, datos no publicados, 2008).

Riesgo de muerte por insuficiencia renal

Como se analizó en el Capítulo 2.2.6, la insuficiencia renal es una complicación conocida de la EBDR y, en menor medida, de la EBJ [1]. En los pacientes con EBJ-nH, el riesgo acumulado de muerte por insuficiencia renal fue del 0,7% a la edad de 1 año o después. En cambio, no se atribuyeron muertes a la insuficiencia renal entre los pacientes con EBDR hasta los 20 años. Sin

embargo, a los 35 años el riesgo acumulado de muerte por insuficiencia renal fue del 12,3% y del 1,2% en los pacientes con EBDR-HS y EBDR-nHS, respectivamente.

Muerte por carcinoma espinocelular o epidermoide

Como se analizó más detalladamente en el Capítulo 2.1.3, los carcinomas espinocelulares (CEC) se producen principalmente en la piel de los pacientes con EBDR [5]. Cuando se tuvo en cuenta toda la población del NEBR, y no sólo los pacientes con CEC diagnosticados, el riesgo más precoz de muerte por CEC metastásico (0,03% a los 15 años) se observó en los pacientes con EBDR-nHS [3]. A los 25 y a los 55 años, los riesgos acumulados en los pacientes con EBDR-HS, EBDR-nHS y EBDR-I fueron del 5,1%, 1,4% y 0,0%, y del 78,7%, 21,5% y 11,7%, respectivamente. Cuando se realizaron análisis similares sólo en los pacientes previamente diagnosticados de CEC, los riesgos acumulados de muerte por CEC a los 55 años fueron del 87,3%, 60,0% y 50,0% en los pacientes con EBDR-HS, EBDR-nHS y EBDR-I. Estos últimos datos ponen de relieve la elevada mortalidad del CEC cutáneo en los pacientes con EBDR.

También se sabe que los CEC pueden presentarse rara vez en pacientes con EBJ, sobre todo en la EBJ-H. No obstante, en la población del NEBR no se atribuyeron muertes de pacientes con EBJ a CEC metastásicos.

Resumen

Definitivamente, algunos subtipos de EB presentan un riesgo más elevado de muerte prematura que otros. Las causas de muerte en estos pacientes con EB pueden ser también específicas de los diferentes subtipos de la enfermedad. Se espera que el mejor conocimiento de la evolución natural de la enfermedad en cada subtipo de EB, y en particular la relación con el riesgo de muerte, permita establecer tratamientos más precoces y más efectivos y, por consiguiente, se reduzca la mortalidad global en estos pacientes. Ya no es admisible que se informe a la familia de un recién nacido con EB que es probable que el niño muera durante la lactancia o la infancia, puesto que este riesgo no es aplicable a todos los subtipos de EB. Además, la carga psicológica que significa recibir semejante valoración no cualificada puede ser devastadora, especialmente durante el período en que los padres están comenzando a aceptar el diagnóstico de su hijo y luchando con la repercusión a largo plazo de tener un hijo con EB. De forma análoga, las decisiones de realizar o no intervenciones médicas o quirúrgicas importantes no deberían basarse nunca en el hecho de que el paciente padezca EB, pues la evolución natural de esta enfermedad varía considerablemente entre los distintos subtipos, y la intervención radical precoz para el tratamiento de una complicación podría evitar que ocurra otra potencialmente mortal.

Bibliografía

1. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of death from renal disease: experience of the National EBRegistry.AmJ Kidney Dis 44:651–660
2. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2007) Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa. Laryngoscope 117:1652–1660
3. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Li K-P, Suchindran C (2008) Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: experience of the National EB Registry, 1986–2006
4. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2008) Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. J Pediatr 152:276–280
5. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Cancer and inherited epidermolysis bullosa: Lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
6. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al (1999) Premature death and inherited epidermolysis bullosa: contingency table and lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
7. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T (1999) The epidemiology of inherited EB: findings within American, Canadian, and European study populations. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore

2.2.8 Aspectos psicológicos y sociológicos

Jo-David Fine

Los especialistas que han tratado a muchos pacientes con EB saben bien que pueden presentarse problemas psicológicos y socioeconómicos bastante profundos, que repercuten no solo en los propios pacientes sino también en sus padres, sus hermanos sanos y en el resto de la familia. Las complicaciones psicológicas y psiquiátricas suelen acompañar a todos los tipos y subtipos de EB, no solo a la EB distrófica recesiva de Hallopeau-Siemens (EBDR-HS) y la EB juntural de Herlitz (EBJ-H).

Repercusión psicológica en los padres de tener un hijo con EB

Relaciones interpersonales

En un reciente estudio de 425 pacientes con EB, se comprobó que cerca del 60% de los padres de niños que padecían EBJ, EB distrófica dominante (EBDD) y EBDR admitieron que las relaciones interpersonales con sus parejas se habían visto afectadas negativamente por la enfermedad de sus hijos [2]. En concreto, refirieron un cambio significativo en sus vidas privadas, consistente en falta de tiempo o de interés por conversar o participar en ninguna otra actividad que no estuviera directamente relacionada con la atención diaria de sus hijos. La falta de interés y la fatiga física fueron citadas como factores contribuyentes. Estos padres consideraban que se sentían afectivamente distanciados de sus parejas después del nacimiento del hijo con EB, y hasta la mitad de los padres cuyos hijos padecían formas de EB distintas de la EBS, comunicaron que su vida sexual resultaba significativamente obstaculizada por la carga que suponía la atención de su hijo enfermo.

Decisión de no tener más hijos

Aproximadamente una cuarta parte de los padres de pacientes con EBS y EBJ, y al menos la mitad de los que tenían hijos con EB distrófica, declararon que habían decidido no tener más hijos por el hecho de que hubiese nacido uno con esta enfermedad [2]. Esta decisión no se basaba necesariamente sólo en el riesgo de tener otro hijo enfermo, sino también en la preocupación de poder criar y mantener económicamente a otros hijos en su hogar.

Riesgo de divorcio

La tasa global de divorcios en los principales tipos de EB oscilaba entre el 17% y el 31% [2]. Si bien ninguno de los padres de niños con EBS refirieron que la enfermedad de su hijo hubiese sido un factor en la decisión del divorcio, entre el 50% y el 87% de los padres de niños con otras formas de EB refirieron que ésta fue la principal razón del divorcio. Fueron numerosas las cuestiones que influyeron de forma negativa en las relaciones de estas parejas. Además de la pérdida de la cercanía afectiva y de la afectación de la sexualidad, muchos culpaban a sus parejas por el nacimiento de un hijo con EB, aun cuando la mayoría de los pacientes tenían la variante autosómica recesiva que pudo haber sido resultado de mutaciones imperceptibles (*silent mutations*) trasmitidas por los genes de ambos progenitores. Otros pensaban que sus parejas no habían comprendido suficientemente la enfermedad del hijo, o que no eran capaces de aceptarla y por ello no compartían la carga de su atención diaria. Un porcentaje mucho menor (12%-30%) atribuyó la decisión del divorcio al empeoramiento de la situación económica personal. Es importante destacar que aun cuando era habitual que los padres con hijos gravemente afectados decidieran no tener más hijos, dicha decisión no se mencionaba entre las razones que llevaron al divorcio.

Repercusión en la unidad familiar

Repercusión psicológica y social

No es raro que los padres de niños gravemente afectados centren la mayoría de sus esfuerzos diarios en la atención de sus hijos. En consecuencia, alrededor del 25% al 50% de los padres de pacientes con EB expresaron la sensación de que a veces han desatendido a sus otros hijos a causa de las apremiantes necesidades del hijo enfermo [2]. Cuando los padres atienden desigualmente a alguno de sus hijos de forma involuntaria, este hecho puede repercutir de forma negativa, en diversas formas, en los hijos que no padecen EB. Algunos de ellos pueden en efecto llegar a sentirse desatendidos y, por consiguiente, al menos durante los primeros años de la infancia, pueden sentirse resentidos contra su hermano enfermo pues creen que les disputa el afecto de sus padres. Otros suelen sentirse culpables por no

tener la EB. Cuando son mayores, algunos hijos sanos incluso ayudan en el cuidado de los hermanos enfermos, especialmente después del divorcio de los padres, y por consiguiente ven limitadas o restringidas sus propias actividades de la vida diaria.

El ostracismo social no es algo infrecuente en las familias que tienen hijos gravemente enfermos. En la cohorte estadounidense del National EB Registry (NEBR), se observó que entre el 30% y el 50% de las familias informaron sentirse así (Fine JD y cols., 2007, datos no publicados). Muchos niños con EB no tienen contacto con niños sanos, debido al temor de estos últimos a que se les pegue la enfermedad (o la infección secundaria). Es inquietante que muchos padres han sido falsamente acusados de maltrato infantil por otros adultos que desconocían la naturaleza de la enfermedad cutánea de los niños, a causa de la frecuente similitud entre las heridas de la EB y las que producen traumatismos graves. Algunos padres señalan la disminución de las relaciones sociales con amigos antes íntimos, si bien no se han comunicado cambios en las relaciones con los familiares que no conviven con la familia nuclear. Mientras algunas formas de aislamiento o alienación social son sutiles, en otras situaciones pueden ser mucho más flagrantes. Por ejemplo, una familia que tenía a sus dos hijos enfermos con EBJ-H, y que era seguida por el NEBR, fue excluida de participar en su iglesia rural, por el temor de la congregación de que las heridas que no cicatrizaban que tenían los niños fueran una marca de Satanás. Si bien éste, desde luego, es un ejemplo extremo, los padres relatan con frecuencia anécdotas semejantes.

Repercusión económica

El hecho de tener aunque sea sólo un niño con EB, puede arruinar económicamente a una familia. Los costes asociados a la atención de las heridas y la necesidad de suplementos nutricionales, con frecuencia son extremadamente elevados y, al menos en los Estados Unidos, la mayoría de los seguros médicos gubernamentales y privados cubren sólo una parte de ellos. Muchas familias no pueden siquiera costear una enfermera a tiempo parcial u otro profesional cualificado para ayudarlos a cuidar a sus hijos enfermos. Con el tiempo, esto puede forzar a uno o ambos padres a abandonar su empleo a tiempo completo, para poder cuidar adecuadamente al hijo. Por desgracia, el hecho de que ambos padres no tengan trabajo agrava las presiones económicas y las aflicciones de estas familias.

Incluso en las pocas familias que pueden sobrevivir económicamente en estas condiciones, los costes de la atención de un único hijo gravemente afectado pueden producir en la unidad familiar muchas otras secuelas económicas inesperadas. Entre estas se encuentran, la incapacidad de costear salidas frecuentes para comer fuera de la casa, realizar vacaciones familiares, participar en actividades recreativas familiares comunes, como ir al cine, o de poder pagar una casa propia o adquirir objetos como automóviles o electrodomésticos nue-

vos, cuando surge la necesidad. Esta situación económica delicada también dificulta a los hijos sanos de la familia la posibilidad de asistir a escuelas privadas de enseñanza primaria o secundaria, o incluso a que puedan ir a la universidad sin contar con la ayuda de una beca. De forma análoga, la falta de recursos económicos puede impedir que uno o ambos padres realicen estudios o cursos de formación adicionales para superación profesional y mejorar la calidad de vida de sus familias.

Repercusión en las creencias religiosas

Es frecuente que los padres de niños gravemente afectados por la EB en algún momento se pregunten por qué sus hijos tienen esta enfermedad. Cuando se ha entrevistado a los padres, muchos reconocen haber culpado a Dios por la aflicción de su hijo. Por otra parte, muchos de los que han expresado esta opinión sorprendentemente afirmaban que se hicieron más religiosos por el hecho de tener un hijo enfermo.

Por desgracia, dado el tiempo que implica el cuidado de un niño gravemente enfermo por EB, más de una cuarta parte de las familias que hemos seguido, refirió que finalmente tuvieron que dejar de asistir habitualmente a la iglesia, con lo cual aumentó su aislamiento social y la falta de apoyo de sus comunidades.

Repercusión en los pacientes con EB

Pérdida de la autoestima y de la confianza en uno mismo

Los pacientes con subtipos más graves de EB suelen presentar pérdida de la autoestima y síntomas de dismorfia corporal, como resultado de su enfermedad debilitante para toda la vida. En algunos casos esto se intensifica durante la adolescencia, cuando el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se retrasa en comparación con otras personas de su grupo de edad. También puede ocurrir cuando encuentran dificultades para realizar actividades habituales que se dan por supuestas, como conseguir y mantener un empleo o asistir a la universidad sin necesidad de ayuda física o económica.

Pérdida de la capacidad de afrontamiento

Dada la increíble carga física que soportan los pacientes con EB y sus familias, es sorprendente lo bien que algunos aprenden a afrontar su desgracia. A veces, no obstante, resulta imposible resistir y la situación se agrava si no cuentan con el apoyo adecuado de otras personas del entorno familiar o de los cuidadores del paciente.

Depresión

Los pacientes con EB, especialmente quienes padecen los subtipos generalizados, más graves, con frecuencia reconocen estar deprimidos. La depresión puede manifestarse de formas diferentes. Algunos deciden abstenerse del contacto social con otras personas, incluso dejan de asistir a las escuelas públicas. Para otros, la depresión en parte puede caracterizarse por una menor disciplina en la observancia del tratamiento diario habitual o incluso de sus actividades de la vida diaria [1], como el aseo personal. Alrededor del 40% al 45% de todos los pacientes con EBJ y EBDR estudiados por el NEBR, reconocieron que al menos una vez han deseado morir, y en una pequeña minoría (10%–20%) de pacientes que padecían tipos de EB distintos a la forma simple, se comunicaron ideas, indicios e incluso intentos de suicidio.

Resumen

La repercusión psicológica y socioeconómica de la EB hereditaria puede ser devastadora para los pacientes y sus familias. Los retos comienzan desde el nacimiento, primero con el diagnóstico de la enfermedad y después con la afectivamente dolorosa aceptación de los padres del hecho de haber tenido un hijo posiblemente con una grave discapacidad. No obstante, estos retos por desgracia no terminan en la lactancia, sino que evolucionan con el tiempo, en la medida en que surgen nuevos problemas, tanto médicos como sociales. Es necesario que todos los profesionales sanitarios sean conscientes de estas numerosas necesidades, ya que no siempre son tan inmediatamente evidentes como lo son las cuestiones médicas y quirúrgicas que continuamente rodean a los niños y a los adultos con EB. Los pacientes con EB y sus familias necesitan no sólo apoyo médico sino también la ayuda y la guía de psicólogos, psiquiatras y especialistas en asistencia social, para vivir lo más normalmente posible, a pesar de sus a menudo profundas debilidades físicas.

Bibliografía

1. Fine J-D, Johnson LB, WeinerM, SuchindranC(2004) Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 29:122–127
2. Fine J-D, Johnson LB, WeinerM, SuchindranC(2005) Impact of inherited epidermolysis bullosa on parental interpersonal relationships, marital status, and family size. Br J Dermatol 152:1009–1014

3. Abordajes terapéuticos

3.1.1. Curación de las heridas

Christoph M. Lanschuetzer

Todas las formas de epidermólisis bullosa (EB) se caracterizan por fragilidad de la piel y lesiones cutáneas. Por ello, la curación de las heridas es la cuestión más importante del tratamiento de la enfermedad en todos los tipos de EB. Debido a la continua formación de ampollas, a la persistencia de la actividad inflamatoria, a la colonización polimicrobiana con infecciones frecuentes y al deterioro del estado nutricional y de la oxigenación, las lesiones de la EB se convierten a menudo en heridas crónicas que no cicatrizan. Esto es causa de dolor importante y hace necesarias curas diarias de heridas muy extendidas, con el consiguiente coste para el paciente, la familia y los prestadores de la asistencia sanitaria [36].

En lactantes y niños con formas de EB generalizada graves, especialmente en casos de EBJ, pueden producirse sepsis potencialmente mortales. Por lo general, los microorganismos causantes penetran por las heridas crónicas de la piel que no cicatrizan. Es posible que el riesgo de septicemia sea mayor debido al deterioro de la inmunidad celular observado en los niños con la afectación más grave por EB [52]. Algunos de los microorganismos más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* beta-hemolíticos. La presencia prolongada de sondas permanentes y de vías intravenosas puede predisponer también a la aparición de septicemia por especies de *Candida.*

Prevención de la formación de ampollas

En el tratamiento de la EB, la protección de la piel frágil es de suma importancia; para ello, es absolutamente necesario que la manipulación sea mínima y se haga con gran cuidado. El mantenimiento de un ambiente fresco, evitando el calor excesivo, y la lubricación de la piel para reducir el roce, pueden ayudar a reducir la formación de ampollas. El empleo de colchones de agua o de aire recubiertos de espuma puede ayudar a reducir el roce, así como también la colocación sobre el colchón de mantas de lana suaves o de sábanas de percal. La piel de borrego es excelente para revestir asientos de coche, sillas de niño o cualquier otra superficie dura. A los niños pequeños con EB no se les debe de coger nunca por debajo de los brazos; es mejor levantarlos por las nalgas y la parte posterior del cuello y transportarlos sobre material blando y no irritante. La ropa debe estar confeccionada con telas suaves, que

no sean irritantes y de diseño sencillo y fácil de poner. Es conveniente que utilicen manoplas y calcetines para evitar el roce de las manos y los pies y también que puedan arañarse la cara. En lactantes con EB grave es posible que no sea aconsejable utilizar pañales; en lugar de ello, se puede colocar un empapador acolchado debajo de las nalgas y dejar al aire la zona del pañal. Si se utilizan pañales, deberá mantenerse la zona del pañal seca y limpia.

Biología de la reparación de las heridas cutáneas

La curación de las heridas cutáneas evoluciona en cuatro fases consecutivas: inflamación, reepitelización, formación de tejido y remodelación hística [50]. En las heridas de la EB, la afectación puede producirse en cualquiera de las cuatro fases de la curación de las heridas cutáneas, lo que conduce a heridas crónicas que no curan.

La inflamación se produce por mediadores, como los factores de crecimiento de las plaquetas y el endotelio, los factores vasoactivos y quimiotácticos generados por las vías de la coagulación y del complemento activado y las células parenquimatosas dañadas o activadas. Sustancias como fragmentos de proteínas de la matriz extracelular, factor de crecimiento transformante β y proteína quimiotáctica de los monocitos 1, reclutan leucocitos inflamatorios hacia el lugar de la lesión, activan los fibroblastos e inician la formación de tejido de granulación. La actividad inflamatoria persistente debido al roce continuado o a colonización e infección, a menudo detiene la curación de las heridas de la EB.

Los perfiles de expresión genética mostraron un aumento de la expresión de la arginasa-1 (ARG1) de cinco veces en muestras de heridas crónicas, en comparación con muestras de piel libre de heridas de dos pacientes con EBDR-HS [56]. Además, la expresión de otros siete genes relacionados con el metabolismo de la L-arginina mostró también diferencias, con valores superiores al doble. Se sabe que la L-arginina desempeña un papel fundamental en la síntesis de óxido nítrico en el proceso de reparación normal de los tejidos. Se cree que la elevación de la ARG1 impide la curación de las heridas al competir con la arginina, el sustrato para la óxido nítrico-sintasa inducible, desempeñando esta última un papel importante en varios aspectos de la curación de las heridas, como la reepitelización.

A las pocas horas de una lesión, las células epidérmicas de los apéndices cutáneos experimentan una importante alteración fenotípica, con retracción de los tonofilamentos, disolución de la mayor parte de los desmosomas y formación de filamentos de actina citoplásmica periféricos, lo que permite el movimiento de las células [23, 26]. Además, las células epidérmicas y dérmicas ya no se adhieren entre ellas, debido a la disolución de los enlaces hemidesmosómicos. La expresión de receptores de integrinas en las células epidérmicas les permite interactuar con proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina y

vitronectina) [11, 13, 41]. En pocas horas, los queratinocitos comienzan a secretar grandes cantidades de laminina 332 (laminina-5). Los queratinocitos activados principales migran hacia la herida en una forma dependiente de la GTPasa RhoA, utilizando la integrina α2β1 de unión al colágeno y liberan un rastro de laminina 332 para los siguientes queratinocitos. Se observó que la laminina 332 depositada en la herida reciente era no procesada, mientras que en la piel sana adyacente sólo se podía detectar laminina-332 procesada [40]. La laminina 332 que contiene la subunidad α3a no procesada se expresa en el borde principal de las células epiteliales que migran de forma activa y se ha demostrado que favorece la migración y proliferación de las células epiteliales mediante la interacción con la integrina α3β y la estimulación de la cascada de transducción de señales de la proteína-cinasa activada por mitógeno (MAP) [27]. La laminina-332 que contiene la forma procesada de α3a estimula la fijación de queratinocitos a la matriz y la formación de hemidesmosomas [25]. Este episodio de procesamiento consiste en la escisión proteolítica en la región de repetición LG (entre LG3 y LG4) y lleva a un cambio de interacción con la integrina α3β en las células que emigran a la integrina α6β4 en los hemidesmosomas de las células estacionarias. Estudios *in vivo* recientes [29] destacan el papel fundamental de la laminina 332 en la regulación de la migración de los queratinocitos y la restauración de la lámina basal para una reparación eficaz de las heridas epidérmicas. Los queratinocitos con déficit de laminina-332 obtenidos de pacientes con EB juntural de Herlitz mostraron importantes cambios de la polaridad celular morfológica y una disminución grande de la velocidad de migración promedio mediante la adopción de un modo de migración saltatorio específico. Estas observaciones podrían explicar las grandes alteraciones en la curación de las heridas y las erosiones crónicas con aparición frecuente de tejido de granulación muy abundante, observadas a menudo en la EBJ-H [47].

Las células epidérmicas desplazadas disecan la herida, separando la escara desecada del tejido viable. La vía de disección parece estar determinada por la serie de integrinas que expresan las células epidérmicas desplazadas en sus membranas celulares. La degradación de la matriz extracelular, necesaria si las células epidérmicas van a migrar entre la dermis colagenosa y la escara de fibrina, depende de la producción de colagenasa [44], así como también de la activación de plasmina por el activador de plasminógeno, ambos producidos por las células epidérmicas [8]. El activador de plasminógeno activa también a la colagenasa (metaloproteinasa 1 de la matriz) y por tanto facilita la degradación del colágeno y las proteínas de la matriz extracelular. Uno a dos días después de la lesión, las células epidérmicas del margen de la herida comienzan a proliferar por detrás de las células migrantes activas. Factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, el factor del crecimiento transformante α y el factor de crecimiento de los queratinocitos, pueden también estimular estos procesos [55]. En el líquido de las ampollas de pacientes con EB, se han detectado citocinas y factores de crecimiento, como interleucina 8, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento de hepatocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos

monocitos, leucotrieno B4 y prostaglandina E2 [32]. Además, se ha detectado elevación del factor de crecimiento de fibroblastos básico en la orina de pacientes con EB distrófica recesiva, y se ha planteado la hipótesis de que este hecho pueda contribuir a la aparición de carcinomas espinocelulares en estos pacientes [4].

A medida que la reepitelización prosigue, reaparecen las proteínas de la membrana basal en una secuencia muy ordenada desde el margen de la herida hacia el interior, como en forma de cremallera [10]. De hecho, si la membrana basal resulta dañada, la producción de la laminina 332 aumenta rápidamente, sirviendo como andamiaje para la migración celular, inicia la formación de hemidesmosomas y acelera la restauración de la membrana basal en la unión dermoepidérmica. Finalmente, las células epidérmicas recuperan su fenotipo normal, fijándose firmemente una vez más a la membrana basal y la dermis subyacente restablecidas.

El nuevo estroma, a menudo denominado tejido de granulación, comienza a invadir el espacio de la herida unos 4 días después de la lesión. Numerosos capilares nuevos ocupan el nuevo estroma con su aspecto granular. Al mismo tiempo, macrófagos, fibroblastos y vasos sanguíneos se desplazan hacia la herida. Los macrófagos proporcionan una fuente continua de factores de crecimiento necesarios para estimular la fibroplasia y la angiogénesis; los fibroblastos producen la nueva matriz extracelular necesaria para apoyar el crecimiento celular, y los vasos sanguíneos transportan el oxígeno y los nutrientes necesarios para mantener el metabolismo celular. Factores de crecimiento, especialmente el factor de crecimiento procedente de las plaquetas, el factor del crecimiento transformante β1 y el factor de crecimiento de fibroblastos básico, junto con las moléculas de la matriz extracelular, probablemente estimulan los fibroblastos de los tejidos que rodean la herida para que proliferen, expresen los receptores de integrina apropiados y emigren hacia el interior de la herida. De hecho, parece que los receptores de integrina oportunos que fijan la fibronectina, la fibrina o ambos a los fibroblastos, constituyen la fase limitante de la velocidad en la formación del tejido de granulación [35, 44].

Los fibroblastos son los responsables de la síntesis, depósito y remodelación de la matriz extracelular. En cambio, la matriz extracelular puede tener un efecto positivo o negativo sobre la capacidad de los fibroblastos para sintetizar, depositar, remodelar e interaccionar en general con la matriz extracelular. La matriz extracelular provisional es reemplazada progresivamente por una matriz de colágeno, quizá debido a la acción del factor de crecimiento transformante β1 [12, 54, 60]. Una vez depositada una abundante matriz de colágeno en la herida, los fibroblastos dejan de producir colágeno y el tejido de granulación rico en fibroblastos es sustituido por una cicatriz relativamente acelular. Las células de la herida experimentan apoptosis [16].

Fig. 3.1.1-1. Una niña con EBDR-HS sumergida en un baño completo (con un antiséptico añadido al agua) después de cortar los vendajes exteriores.

Fig. 3.1.1-2. Los movimientos suaves ayudan a que se desprendan los vendajes que se hayan pegado a la piel.

Tratamiento de las heridas en la EB

La mayor parte de las heridas en la EB están cubiertas por varias capas de vendajes o por material estéril no adhesivo. Como norma, deben retirarse diariamente las capas externas de gasas secas del vendaje con tijeras y después empapar ligeramente los apósitos adheridos situados debajo, ya sea mediante baño (Figs. 3.1.1-1 a 4) o aplicando compresas empapadas (en agua). Por lo general, los pacientes más mayores pueden cambiarse ellos mismos los apósitos, pero en el caso de los niños serán los padres, o el personal de enfermería u otro personal sanitario cuando sea necesario, los encargados de ayudar al niño en esta tarea. A continuación, es habitual cubrir la superficie de la herida con una pomada o una crema, que puede contener uno o más antibióticos (Fig. 3.1.1.-6). Después se sustituyen los apósitos estériles por otros nuevos en orden inverso, para cubrir y proteger las heridas abiertas (Figs. 3.1.1-7 a 10). Para evitar que una ampolla a tensión e intacta crezca más y agrande la herida, se realizará el drenaje de la misma en condiciones estériles (Fig. 3.1.1-5).

Fig. 3.1.1-3. El propio paciente se retira el apósito de gasa.

Fig. 3.1.1-4. Las gasas restantes las retira el personal de enfermería experimentado.

Una vez producida la herida, será necesario abordar una serie de factores que influyen en la capacidad de curación de las heridas en pacientes con EB. En primer lugar, será necesario un riego sanguíneo adecuado; en las formas más graves de EB, la anemia es frecuente y se debe corregir en la medida de lo posible. De forma similar, en la EB son frecuentes los trastornos de la nutrición, por lo que se debe optimizar el estado nutritivo (Fig. 3.4-1). Para facilitar la curación de las úlceras, deberá eliminarse todo tejido necrótico y material extraño, como por ejemplo, fibras.

El apósito ideal para la EB debe tener como objetivo mantener niveles de humedad adecuados, ser antiadherente y atraumático, favorecer un lecho sano de la herida, reducir el dolor, estar disponible en varios tamaños para adecuarse a la zona que debe cubrir, acelerar la velocidad de reepitelización y ser barato. La elección del apósito dependerá también del tipo de EB, de la necesidad relativa de protección mecánica, de la cantidad de exudado y de la presencia de colonización grave o de infección. Las preferencias de la familia o del paciente, así como el coste, son también factores que determinarán la elección del apósito. Los apósitos

Fig. 3.1.1-5. Las ampollas a tensión se pinchan con una aguja estéril y se drena el contenido.

Fig. 3.1.1-6. Las zonas de piel con erosiones se cubren con una crema antiséptica.

Fig. 3.1.1-7. A continuación, se cubre la herida con un apósito estéril antiadherente (Mepitel).

Fig. 3.1.1-8. Se colocan más apósitos para almohadillar mejor las áreas afectadas.

Fig. 3.1.1-9. Se utiliza venda de gasa tubular estéril para realizar un vendaje sobre los apósitos no adherentes hasta que todas las zonas afectadas quedan cubiertas y almohadilladas, evitando así traumatismos añadidos.

blandos de silicona (p. ej., Mepitel, Mepilex, Mepilex Transfer, Mepilex Border [Mölnlycke Health Care, Dunstable, Reino Unido]) cumplen muchos de estos requisitos y, por tanto, son muy utilizados en las heridas de la EB [48]. Se puede utilizar Mepitel como apósito primario, para poder utilizar otros apósitos que podrían adherirse a la herida con seguridad.

Es importante conseguir un equilibrio de humedad adecuado para facilitar la curación de las heridas de la EB, en lo que puede influir la elección del apósito adecuado. Los apósitos de hidrogel (p. ej., Flexigel [Smith and Nephew, Londres, Reino Unido], Vigilon [Bard, Covington, GA, EE.UU.], Curagel [Tyco, Gosport, Reino Unido]) son útiles en las heridas más secas, pues ayudan a mantener un medio húmedo para la cicatrización, al tiempo que reducen el dolor y el prurito. Los hidrogeles de segunda generación (p. ej., ActiFormCool [Activa, Burton-upon-Trent, Reino Unido]) son capaces de proporcionar humedad a la herida o de absorberla y pueden proporcionar cierto alivio del dolor. En las heridas con humedad moderada los apósitos acolchados (p. ej., Mepilex [Mölnlycke Health Care], Alle-

Fig. 3.1.1-10. Los brazos, las muñecas y las manos no se cubren por completo.

vyn [Smith and Nephew]) pueden ser útiles, pues eliminan el exceso de exudado del lecho de la herida. Las heridas con exudación muy abundante pueden requerir apósitos con una capacidad de absorción especial (p. ej., Eclypse [Avancis]) para eliminar el exceso de líquido y evitar la maceración de la herida y la afectación de la piel circundante. Los preparados de barrera (p. ej., Cavilon [3M]) pueden ser útiles para proteger la piel sana en estos casos. La EB simple presenta problemas especiales, ya que pueden formarse ampollas alrededor de los bordes de los apósitos convencionales, o incluso debajo de ellos. La aplicación de almidón de maíz sobre ampollas perforadas puede ayudar a secarlas, reduciendo el roce y evitando que se peguen, además de eliminar la necesidad de utilizar apósitos.

La colonización por bacterias y la infección retrasarán o impedirán la curación, por lo que deberá confirmarse mediante exudado de la herida ante la sospecha clínica [37]. Por lo general, los antibióticos tópicos deberán utilizarse sólo durante periodos cortos debido a problemas de resistencias y a la posibilidad de sensibilización con fármacos como neomicina y mupirocina. Para el baño de las heridas se puede utilizar ácido acético en solución al 0,25% (Figs. 3.1.1-1 a 4) o en compresas durante 15 a 20 min diarios, que puede ser muy útil para reducir la presencia de bacterias, especialmente si se sospecha sobrecrecimiento de pseudomonas. Si se produce escozor intenso, se utilizarán concentraciones más bajas. La lejía, que también tiene propiedades bactericidas y viricidas, se puede utilizar de forma similar, empleando 5-10 ml en 5 l de agua y aclarando después abundantemente. La plata se ha utilizado mucho en heridas infectadas, tanto en apósitos de plata especializados como en crema de sulfadiacina argéntica. Existe la preocupación teórica por la posible absorción sistémica de la plata utilizada en estos productos, pero apenas hay datos en pacientes con EB. En los lugares en los que está comercializada, la crema de peróxido de hidrógeno lipoestable al 1% puede ser útil para reducir la colinización de bacterias y la infección. Las pomadas y apósitos que contienen miel para uso médico, también han demostrado un efecto antimicrobiano y antiinflamatorio [30]. Se ha demostrado también que la miel desodoriza las

heridas y facilita el desbridamiento en las heridas crónicas de la EB. La miel puede reducir el dolor de las heridas crónicas, aunque algunos pacientes experimentan aumento del dolor debido a la acidez de la miel y a su fuerte «atracción» osmótica.

Cuando no se consigue la curación a pesar de todas las medidas anteriores, y se ha excluido la presencia de una neoplasia cuando corresponde, a veces es necesario ajustar el tratamiento. Ocasionalmente, los apósitos celulares son útiles para ayudar a cicatrizar heridas recalcitrantes (p. ej., Apligraf [Organogenesis Inc., Canton, MA, EE.UU., OrCel [Ortec]) [18, 49]. Se han utilizado también en la EB piel de donantes fallecidos y xenoinjertos (p. ej., Oasis [Healthpoint, Fort Worth, TX, EE.UU.]) como apósitos temporales para intentar y favorecer la cicatrización [48].

Es importante recordar que los pacientes con EB, especialmente con EB distrófica recesiva, tienen mucho mayor riesgo de presentar carcinomas espinocelulares. Los tumores pueden parecerse a la piel no cicatrizante habitual de la EB, por lo que deberán obtenerse muestras de biopsia para estudio histológico en todas las zonas de destrucción de la piel clínicamente sospechosas o en aquellas que no curan después de llevar a cabo todas las medidas de cuidado de las heridas oportunas (Cap. 2.1.3).

Fenitoína

La fenitoína (difenilhidantoína; Dilantin) es un fármaco anticonvulsivante utilizado en el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y de la epilepsia psicomotora. En dermatología, se ha utilizado la fenitoína para el tratamiento de úlceras, de la epidermólisis bullosa y de procesos inflamatorios. Parece que su mecanismo de acción sería la capacidad para inhibir la colagenasa. Su utilización tópica para estimular la cicatrización de las heridas parece prometedora, pero son necesarios más estudios. Algunos efectos secundarios frecuentes son la hiperplasia gingival, la deformación de la cara y el hirsutismo. Efectos secundarios cutáneos más raros son el lupus inducido por fármacos, el síndrome del guante púrpura, alteraciones de la pigmentación y dermatosis bullosa por IgA. La fenitoína puede causar erupciones cutáneas generalizadas, como exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis y erupciones medicamentosas fijas. Este fármaco se ha vinculado también a un síndrome de hipersensibilidad manifestado por fiebre, erupción y adenopatías. Los pacientes que reciben fenitoína pueden presentar pseudolinfoma o, más rara vez, linfoma maligno y lesiones de tipo de la micosis fungoide. La exposición prenatal puede dar lugar a una serie de alteraciones estructurales, del desarrollo y de la conducta, conocidas como síndrome de la hidantoína fetal [46].

En algunos pacientes con EB, los niveles de colagenasa están elevados [17, 31]. La fenitoína inhibe la colagenasa *in vitro* [6]. Se ha planteado la hipótesis de que, a través de

la inhibición de la actividad de la colagenasa, la fenitoína estabiliza las fibrillas de colágeno y reduce así la formación de ampollas [6]. La fenitoína reduce la contracción de geles de colágeno poblados de fibroblastos de EB distrófica recesiva [51] y modula el metabolismo del tejido conjuntivo y la proliferación celular en cultivos de fibroblastos de piel humana [38]. Cuando los fibroblastos son incluidos en matrices de colágeno tipo I relajadas y con libertad de contracción, son insensibles a la fenitoína. Sin embargo, si los fibroblastos crecen en matrices de colágeno sin capacidad de retracción y bajo tensión, la fenitoína estimula la proliferación celular e inhibe la actividad de la colagenasa [24]. Los pacientes con EB tratada con fenitoína tenían niveles más bajos de mediadores inflamatorios, como ácido araquidónico en plasma y fosfolópidos eritrocitarios, que los pacientes con epidermólisis bullosa no tratados [15].

En algunos estudios se ha demostrado que la fenitoína es útil para el tratamiento de la EB distrófica recesiva y para reducir el número de ampollas [1-3, 14]. Sin embargo, y a pesar de los estudios mencionados anteriormente, en un gran estudio llevado a cabo por el Epidermolysis Bullosa Study Group no se observó eficacia de la fenitoína en el tratamiento de la epidermólisis bullosa distrófica [9], aunque probablemente esto se deba a problemas en la selección y reclutamiento de los pacientes.

La fenitoína puede ser efectiva en el tratamiento de otras variantes de la EB. Se ha utilizado también para el tratamiento de la EB juntural [5, 21, 28, 39, 42, 61]. En un estudio se observó su eficacia en el tratamiento de dos pacientes con EB atrófica generalizada benigna (EBAGB) y su ineficacia en el tratamiento de dos pacientes con enfermedad de Herlitz [21]. Otros autores han observado su falta de eficacia en el tratamiento de la EB juntural. Se ha utilizado para el tratamiento de la variante de Dowling-Meara de la EB simple [33]. Se ha comprobado la utilidad de la fenitoína tópica (crema al 2%-5% 2 veces al día) en el tratamiento de las úlceras de la EB simple [34].

Timosina β4

Se cree que la aplicación tópica de timosina β4 potencia la curación de las heridas en pacientes con EB hereditaria. Se sospecha que los mecanismos implicados son el favorecimiento de la migración y la adherencia de los queratinocitos en las heridas o la regulación positiva de una o más proteínas de la matriz extracelular, con funciones esenciales conocidas en el mantenimiento de la integridad de la unión dermoepidérmica.

Desde finales de 2005, se está llevando a cabo un ensayo clínico para determinar si la aplicación tópica de timosina β4 puede favorecer la reepitelización de las heridas en la EB [20]. El diseño del estudio es aleatorizado, doble ciego, y se utilizan tres concentraciones del producto y un control placebo. Participan 15 centros clínicos distribuidos por todos

los EE.UU. Se buscan unos 35 a 40 pacientes con EBDR o EBJ, con edades de 2 años en adelante. El ensayo consiste en el tratamiento de una sola herida de 14 a 60 días de antigüedad y una superficie de 5-50 cm^2. Se realizará un seguimiento clínico y fotográfico de la herida semanalmente, durante un periodo máximo de 56 días (a menos que se produzca antes la cicatrización), y se realizarán determinaciones periódicas por ordenador de la superficie, para documentar cuantitativamente la velocidad de la mejoría.

Antibióticos antiinflamatorios en la EB

Tras la publicación del caso de dos hermanos con una forma generalizada de EBS que recibieron tratamiento oral con tetraciclinas para el acné y que experimentaron una importante disminución de la actividad de formación de ampollas en la piel [22, 45], se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con EB simple de Weber-Cockayne (de los que sólo seis completaron el estudio). Después del tratamiento con tetraciclinas, 1,5 g diarios durante 4 meses, se observó una respuesta positiva, con tendencia a la disminución de la formación de ampollas [53]. Cuatro de estos seis pacientes experimentaron una reducción del número total de lesiones de EB (reducción media del 59,5%, límites 40,6%-71,1%). En contraste con lo anterior, dos pacientes experimentaron un aumento del número de lesiones después de 4 meses de tratamiento activo. Aunque se observó una tendencia clara que indicaba eficacia del tratamiento activo, confirmada por la comunicación subjetiva en los mismos cuatro pacientes que experimentaron reducciones objetivas de los recuentos de ampollas, no se alcanzó significación estadística.

Existen comunicaciones aisladas sobre el efecto beneficioso del tratamiento de la EB distrófica con sulfametoxazol-trimetoprima [7]. Se está llevando a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo, para comprobar de forma rigurosa la eficacia de trimetoprima, 4 mg/kg al día administrados dos veces al día, en pacientes con EBDR. Los resultados preliminares en siete pacientes demostraron una tendencia a la reducción en la formación de ampollas, aunque sin lograr alcanzar significación estadística (comunicación de la Dra. Elena Pole, Congreso Mundial de Dermatología, Buenos Aires, 2007).

En la comunicación de un caso, se documentó que el tratamiento con talidomida por vía sistémica tenía una excelente respuesta en la EB pruriginosa, un subtipo clínico especial de la EB distrófica. Se comenzó la administración de talidomida en una dosis de 50 mg una vez al día, por la noche, con reducción de la dosis a 50 mg en noches alternas. El paciente refirió una importante mejoría del prurito (del 75% en la valoración subjetiva) y desaparecieron los dolores de las piernas. Durante un periodo de 5 años, se ha registrado una mejoría progresiva del aspecto de todas las áreas afectadas [43].

Estrategias experimentales en el cuidado de las heridas

Recientemente, se ha probado un enfoque simple del tratamiento de la EBDR basado en proteínas, en un modelo de ratones. Se procedió a la inyección intradérmica de colágeno tipo VII recombinante humano localizado en la zona de la membrana basal de la piel de ratones y se trasplantó un equivalente de piel humana con EBDR a ratones. Es interesante cómo este colágeno de tipo VII se organizó en las estructuras fibrilares de anclaje humanas e invirtió los signos de EBD en el equivalente de piel con EBD [57, 58].

En el modelo de ratones mencionado anteriormente, se probó una estrategia de tratamiento alternativa en las heridas muy extendidas, que consistía en la inyección intravenosa de fibroblastos de la EBDR (con sobreexpresión del colágeno humano VII) tratados por ingeniería molecular, en la circulación del paciente que se dirige a las heridas cutáneas y deposita el producto transgénico. Los fibroblastos inyectados se alojaron en las heridas de la piel de los ratones, donde liberaban colágeno VII de forma continuada y se incorporaron a la zona de la membrana basal de la piel y formaron las estructuras fibrilares de anclaje. En las heridas provocadas en ratones o la piel humana trasplantada, se demostró una aceleración de la curación al inyectar a los animales por vía IV fibroblastos de EBD modificados genéticamente [59].

Recientemente, se han resumido todas las estrategias experimentales de tratamiento de las heridas [19]. Una de ellas sería el equivalente de piel «híbrido» modificado por ingeniería de tejidos, que contiene queratinocitos de pacientes con EB distrófica y fibroblastos de donantes sanos, que se cree suministran cantidades suficientes de colágeno VII, proporcionando utilidad terapéutica al injerto de equivalente de piel.

Además, actualmente se están probando en ensayos clínicos varios productos que contienen fibroblastos autógenos o alógenos, para el tratamiento de heridas crónicas. Se han realizado recientes avances en el desarrollo de sustitutos de la piel y sistemas «inteligentes», como nanopartículas y microesferas, para liberar factores de crecimiento, fármacos, ácidos nucléicos o todos ellos. Finalmente, el descubrimiento de que el factor de crecimiento transformante β3 (TGFβ3), que está elevado en queratinocitos y fibroblastos fetales y disminuido en adultos, mejora llamativamente la curación de las cicatrices quirúrgicas, podría resultar de gran utilidad en el tratamiento futuro de las heridas de la EB.

Bibliografía

1. Abahussein AA, al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN (1992) Recessive dystrophic epidermolysis bullosa treated with phenytoin. Int J Dermatol 31:730–732

2. Abahussein AA, al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN (1993) Epidermolysis bullosa in the eastern province of Saudi Arabia. Int J Dermatol 32:579–581
3. Altomare GF, Polenghi M, Pigatto PD, Nazzaro V, Piattoni F (1990) Dystrophic epidermolysis bullosa inversa: a case report. Dermatologica 181:145–148
4. Arbiser JL, Fine JD, Murrell D, et al (1998) Basic fibroblast growth factor: a missing link between collagen VII, increased collagenase, and squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Mol Med 4:191–195
5. Armoni M, Schlesinger M, Vardy PA, Metzker A (1985) Phenytoin and junctional epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 121:168–169
6. Bauer EA, Gedde-Dahl T Jr, Eisen AZ (1977) The role of human skin collagenase in epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 68:119–124
7. Beyne B (1982) Favorable effect of the sulfamethoxazole-trimethoprim combination on the evolution of congenital bullous epidermolysis of the dystrophic form. Nouv Presse Med 11:3730
8. Bugge TH, et al (1996) Loss of fibrinogen rescues mice from the pleiotropic effects of plasminogen deficiency. Cell 87:709–719
9. Caldwell-Brown D, Stern RS, Lin AN, Carter DM (1992) Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. N Engl J Med 327:163–167
10. Clark RA, et al (1982) Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. J Invest Dermatol 79:264–269
11. Clark RA (1990) Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin. J Invest Dermatol 94:128S–134S
12. Clark RA, Nielsen LD, Welch MP, McPherson JM (1995) Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF-beta. J Cell Sci 108 (Pt 3):1251–1261
13. Clark RA, Ashcroft GS, Spencer MJ, Larjava H, FergusonMW(1996) Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from alpha v beta 5 to alpha v beta 6 integrins. Br J Dermatol 135:46–51
14. Cooper TW, BauerEA(1984) Therapeutic efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis: a comparison of short- and long-term treatment. Arch Dermatol 120:490–495
15. Cunnane SC, Kent ET, McAdoo KR, Caldwell D, Lin AN, Carter DM (1987) Abnormalities of plasma and erythrocyte essential fatty acid composition in epidermolysis bullosa: influence of treatment with diphenylhydantoin. J Invest Dermatol 89:395–399
16. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G (1995) Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. Am J Pathol 146:55–66
17. Eisenberg M, Stevens LH, Schofield PJ (1978) Epidermolysis bullosa: new therapeutic approaches. Australas J Dermatol 19:1–8
18. Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA (2000) Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. Arch Dermatol 136:1225–1230
19. Featherstone C (2007) Epidermolysis bullosa: from fundamental molecular biology to clinical therapies. J Invest Dermatol 127:256–259
20. Fine J-D (2007) Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin b4. Ann NY Acad Sci 1112:396–406
21. Fine JD, Johnson L (1988) Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 124:1402–1406
22. Fine JD, Eady RAJ (1999) Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex – a new indication for one of the oldest and most widely used drugs in dermatology? Arch Dermatol 135:981–982

23. Gabbiani G, Chaponnier C, Huttner I (1978) Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. J Cell Biol 76:561–568
24. Genever PG, Cunliffe WJ, Wood EJ (1995) Influence of the extracellular matrix on fibroblast responsiveness to phenytoin using in vitro wound healing models. Br J Dermatol 133:231–235
25. Goldfinger LE, Stack MS, Jones JC (1998) Processing of laminin-5 and its functional consequences: role of plasmin and tissue-type plasminogen activator. J Cell Biol 141:255–265
26. Goliger JA, Paul DL (1995) Wounding alters epidermal connexin expression and gap junction-mediated intercellular communication. Mol Biol Cell 6:1491–1501
27. Gonzales M, et al (1999) A cell signal pathway involving laminin-5, alpha3beta1 integrin, and mitogen-activated protein kinase can regulate epithelial cell proliferation. Mol Biol Cell 10:259–270
28. Guill MF, Wray BB, Rogers RB, Others (1983) Junctional epidermolysis bullosa – treatment with phenytoin. Am J Dis Child 137:992–994
29. Hartwig B, et al (2007) Laminin-5-deficient human keratinocytes: defective adhesion results in a saltatory and inefficient mode of migration. Exp Cell Res 313:1575–1587
30. Hon J (2005) Using honey to heal a chronic wound in a patient with epidermolysis bullosa. Br J Nurs 14:S4–S12
31. Kero M (1984) Epidermolysis bullosa in Finland: clinical features, morphology and relation to collagen metabolism. Acta Derm Venereol (Stockholm) [Suppl]110:1–51
32. Lanschuetzer CM, et al (2003) Pathogenic mechanisms in epidermolysis bullosa naevi. Acta Derm Venereol 83:322–337
33. Larregue M, et al (1990) Epidermolysis bullosa herpetiformis of Dowling-Meara. Ann Dermatol Venereol 117:802–804
34. Masgrau-Peya E, Lacour M, SalomonD(1995) Topical phenytoin accelerates healing in epidermolysis bullosa simplex. Dermatology 190:254
35. McClain SA, et al (1996) Mesenchymal cell activation is the rate-limiting step of granulation tissue induction. Am J Pathol 149:1257–1270
36. Mellerio JE, et al (2007) Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 2nd international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago, Chile, 2005. Int J Dermatol 46:795–800
37. Molan PC (2006) The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. Int J Low Extrem Wounds 5:40–54
38. Moy LS, Tan EM, Holness R, Uitto J (1985) Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. Arch Dermatol 121:79–83
39. Nawaz A, Matta H, Jacobsz A, Al-Salem A (2000) Congenital pyloric atresia and junctional epidermolysis bullosa: a report of two cases. Pediatr Surg Int 16:206–208
40. Nguyen BP, Ryan MC, Gil SG, Carter WG (2000) Deposition of laminin 5 in epidermal wounds regulates integrin signaling and adhesion. Curr Opin Cell Biol 12:554–562
41. Nguyen BP, Ren XD, Schwartz MA, CarterWG(2001) Ligation of integrin alpha 3 beta 1 by laminin 5 at the wound edge activates Rho-dependent adhesion of leading keratinocytes on collagen. J Biol Chem 276:43860–43870
42. Oakley CA, Wilson N, Ross JA, Barnetson RSC(1984) Junctional epidermolysis bullosa in two siblings: clinical observations, collagen studies and electron microscopy. Br J Dermatol 111:533–543
43. Ozanic Bulic S, Fassihi H, Mellerio J, McGrath JA, Atherton DJ (2005) Thalidomide in the management of epidermolysis bullosa pruriginosa. Br J Dermatol 152:1332–1334

44. Pilcher BK, et al (1997) The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. J Cell Biol 137:1445–1457
45. Retief CR, Malkinson FD, Pearson RW (1999) Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated with tetracycline. Arch Dermatol 135:997–998
46. Scheinfeld N (2003) Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. Dermatol Online J 9:6
47. Schneider H, Muhle C, Pacho F (2007) Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. Eur J Cell Biol 86:701–717
48. Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, Coutts P, Keast D (2003) Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. Ostomy Wound Manage 49:23–51
49. Sibbald RG, et al (2005) Using a dermal skin substitute in the treatment of chronic wounds secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case series. Ostomy Wound Manage 51:22–46
50. Singer AJ, Clark RA (1999) Cutaneous wound healing. N Engl J Med 341: 738–746
51. Talas G, Adams TS, Eastwood M, Rubio G, Brown RA (1997) Phenytoin reduces the contraction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa fibroblast populated collagen gels. Int J Biochem Cell Biol 29:261–270
52. Tyring SK, Chopra V, Johnson L, Fine JD (1989) Natural killer cell activity is reduced in patients with severe forms of inherited epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 125:797–800
53. Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, Fine J-D (2004) Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex: a double-blind, placebo-controlled, crossover randomized clinical trial. Br J Dermatol 150:613–614
54. Welch MP, Odland GF, Clark RA (1990) Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. J Cell Biol 110:133–145
55. Werner S, et al (1994) The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. Science 266:819–822
56. Wessagowit V, Mallipeddi R, McGrath JA, South AP (2004) Altered expression of L-arginine metabolism pathway genes in chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 29:664–668
57. Woodley DT, Keen DR, Atha T, et al (2004) Intradermal injection of lentiviral vectors corrects regenerated human dystrophic epidermolysis bullosa skin tissue in vivo. Mol Ther 10:318–326
58. Woodley DT, Keen DR, Atha T, et al (2004) Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. Nat Med 10:693–695
59. Woodley DT, Remington J, Huang Y, et al (2007) Intravenously injected human fibroblasts home to skin wounds, deliver type VII collagen, and promote wound healing. Mol Ther 15:628–635
60. Xu J, Clark RA (1996) Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. J Cell Biol 132:39–249
61. Yen SL, Chao LH, Ho MM, Hwang KC (1990) Epidermolysis bullosa: report of one case. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 31:383–387

3.1.2. Tratamiento del dolor en la epidermólisis bullosa

Elke Nischler

El dolor y el malestar general son características universales en todas las formas de EB, y su tratamiento es fundamental para el bienestar y la calidad de vida del paciente [21]. El dolor crónico puede suponer una gran carga para el niño y para la familia, dificultando el funcionamiento social y la asistencia a la escuela. Durante las últimas décadas, los investigadores han realizado importantes descubrimientos acerca de las causas, los mecanismos y el tratamiento del dolor. Además, se sabe mucho más acerca de la seguridad y la eficacia del tratamiento del dolor en lactantes y niños. Sin embargo, el salto desde estos conocimientos a la práctica clínica diaria en pacientes con EB continúa presentando grandes dificultades.

El origen del dolor en pacientes con EB es múltiple y, a menudo, difícil de tratar. El dolor puede ser agudo (p. ej., por las ampollas y heridas cutáneas o de la cavidad bucal, el reflujo gastroesofágico, las estenosis o los espasmos esofágicos, la afectación dental, las erosiones corneales o las fisuras anales), crónico (p. ej., por inflamación persistente de la piel, dolor neuropático, dolor óseo, estreñimiento o contracturas) o provocado por las intervenciones (p. ej., relacionado con los cambios de apósitos o el baño) [17]. Incluso las formas más leves de EB pueden causar importante sufrimiento y limitación de las actividades normales de la infancia. La EBS se considera a menudo como el subtipo más leve de la EB, pero Horn y cols. demostraron que, en su cohorte de pacientes escoceses, la EBS tenía un efecto negativo más marcado sobre la calidad de vida que variantes de EBD no-Hallopeau-Siemens [11].

Determinación del dolor

Las definiciones del dolor utilizadas habitualmente resaltan su naturaleza sensitiva, emocional y contextual, mostrando gran dependencia de la capacidad individual para expresar lo que cada uno siente cuando le duele algo [1]. Por tanto, es fundamental establecer la cuantificación

individual del dolor para su investigación y para la analgesia. La autovaloración, por lo general mediante una escala analógica visual lineal, se considera como la estimación del dolor más fiable, aunque sólo los niños que han alcanzado cierto grado de capacidad cognitiva serán capaces de proporcionar información precisa de esta forma [6]. A partir de los 8 años de edad, los niños pueden generalmente utilizar las mismas escalas analógicas visuales que los adultos, lo que implica calificar la intensidad del dolor en una regla horizontal. En los niños de 3 a 4 años, las medidas de autovaloración utilizan escalas de «caras» (que consisten en una serie de fotografías o dibujos de caras que muestran grados de sufrimiento cada vez mayores) o escalas analógicas de colores (p. ej., reglas con intensidades crecientes del color rojo que indican intensidad creciente del dolor) [15, 22]. Los lactantes y niños muy pequeños pueden ser los más vulnerables a la hora de identificar el dolor. En ellos, se utilizan la observación de la conducta (p. ej., expresión facial, respuestas motoras de tronco y extremidades), de las variaciones de características fisiológicas (p. ej., frecuencia cardíaca) o la combinación de estas formas de medida indirecta [12]. Sin embargo, la observación de la conducta puede subestimar la intensidad del dolor persistente, en comparación con las autovaloraciones [3]. Por tanto, la valoración del dolor en recién nacidos, lactantes y niños menores de cuatro años continúa siendo todo un reto.

Frecuencia e intensidad del dolor en la EB

Fine JD y cols. estudiaron el dolor relacionado con la EB en 425 pacientes con EB hereditaria sometidos a seguimiento longitudinal cada 2 años, dentro del proyecto del NEBR, entre 1992 y 2002. Se realizó una estimación media del nivel diario de dolor relacionado con la EB, mediante valoración con una escala lineal de 0 (ausencia de dolor) a 10 (dolor insoportable) [9]. El dolor cutáneo durante la infancia fue una característica frecuente sobre todo en la EBDR. En esta cohorte de pacientes en particular, sólo el 5% de todos los niños con EBDR y el 9% de los adultos con EBDR comunicaron ausencia de dolor, en comparación con el 12%-14% de los que padecían EBS, EBJ y EBDD. Esta observación era compatible con el grado de pérdida de la superficie cutánea en la mayor parte de pacientes con EBDR, así como también con la profundidad relativa de las lesiones en este tipo en particular de EB, lo que podría esperarse que estuviera asociado a la exposición de las terminaciones de los nervios cutáneos de la dermis en estas heridas [9].

Mientras que entre el 14% y el 19% de todos los niños con EBS, EBJ y EBDD fueron calificados con niveles de dolor por encima de 5 (en una escala de 0 a 10), el 32% de todos los niños con EBDR presentaban dolor intenso de este nivel [9]. Se observó una distribución similar de la intensidad del dolor en pacientes adultos con EB, aunque se registró una tendencia en los adultos afectados a comunicar niveles más altos de dolor. Este dato puede coincidir con la extensión de superficie de piel afectada encontrada habitualmente en estos pacientes, así como también con la profundidad relativa de las heridas no cicatrizantes crónicas.

Estrategias para la prevención del dolor

Además de las estrategias de tratamiento farmacológico y psicológico, la prevención del dolor desempeña un papel muy importante. Una buena técnica de cambio de vendajes probablemente sea uno de los factores más importantes para el control del dolor a largo plazo en pacientes con EB [10]. Los apósitos deben cambiarse con frecuencia para controlar la formación de ampollas y para prevenir posibles infecciones y contracturas debilitantes. Se deben de utilizar apósitos atraumáticos antiadherentes (Cap. 3.1.1) para proporcionar alivio a las heridas y también para reducir el dolor durante las curas para el cambio de apósitos. A menudo, los apósitos se retiran durante el baño (Fig. 3.1.1-1 a 4) o utilizando compresas húmedas para reducir al mínimo las molestias, aunque a pesar de una asistencia de enfermería óptima, estas intervenciones pueden ser dolorosas y mal toleradas [7]. Cuando se necesitan analgésicos, puede ser suficiente con una combinación de paracetamol y un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) adecuado para los cambios de apósitos de heridas pequeñas. Para el dolor asociado a la cura de heridas más grandes, especialmente para el cambio de apósitos en el postoperatorio, puede ser necesaria analgesia más potente y sedación, por ejemplo con una combinación de solución de morfina oral y de midazolam oral, administrados 30-45 min antes de la cura [10].

Fisioterapia e hidroterapia son otras modalidades que pueden resultar beneficiosas para el control del dolor y para mantener la movilidad y reducir la formación de contracturas [10, 17]. En ocasiones, es necesario recurrir a una dieta blanda debido al dolor bucal y a la disfagia. El estreñimiento, las fisuras anales y las ulceraciones perianales (Cap. 2.2.4) se pueden tratar con laxantes y aumento del contenido en fibra de la dieta [10, 17]. Otra fuente de dolor crónico a largo plazo son las enfermedades dentales y periodontales (Cap. 2.2.3). Por tanto, se debe insistir a todos los pacientes en mantener una buena higiene dental, aunque a veces pueda resultar muy doloroso [10, 17].

Analgesia local

En la fase aguda de la formación de ampollas, la expansión de las ampollas que a menudo están a tensión, puede ser extremadamente dolorosa y molesta. El corte de las ampollas por lo general proporcionará cierto alivio y la aplicación de cloruro de etilo en pulverización inmediatamente antes puede ayudar también a reducir la intensidad del dolor [17]. Se pueden utilizar también opioides tópicos por su efecto sobre los receptores opioideos periféricos; se pueden aplicar 10 mg de sulfato de morfina mezclados con 15 de gel IntraSite (Smith and Nephew) directamente sobre las heridas abiertas durante los cambios diarios de apósitos [17, 20].

El dolor bucal secundario a erosiones y ulceraciones se puede reducir utilizando geles y pulverizadores de anestésicos locales dentales o también colutorios (p. ej., clorhidrato de

bencidamida al 0,15%). El reflujo gastroesofágico, una complicación que puede aparecer en todos los tipos de EB, pero especialmente en las formas graves de EBJ y EBDR, se debe tratar con bloqueantes H-2 como ranitidina o cimetidina y, si fuera necesario, añadiendo domperidona y un inhibidor de la bomba de protones. El dolor de las fisuras anales se puede aliviar con laxantes emolientes, lubricantes y utilización de anestésicos tópicos. Ante la presencia de fisuras graves y persistentes, puede ser necesaria la intervención quirúrgica por parte de un cirujano colorrectal. Las erosiones corneales pueden ser especialmente dolorosas y deben ser revisadas por un oftalmólogo (Cap. 2.2.1). En los casos leves, pueden ser útiles los colirios y las pomadas lubricantes (Fig. 3.3-8c).

Analgesia general

Para la analgesia general, se prefiere en abordaje escalonado [10, 17]. Para el dolor leve, se pueden utilizar analgésicos simples, como paracetamol, solos o combinados con anatiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno o diclofenaco. Para el dolor más intenso pueden ser necesarios opioides, como fosfato de codeína o sulfato de morfina. Como sucede en los adultos, el riesgo de adicción parece bajo en los niños tratados con opioides para el dolor. Entre los efectos secundarios más habituales se encuentran depresión respiratoria leve, náuseas, íleo, prurito, retención urinaria y, cuando se utiliza durante periodos de tiempo más largos, a menudo causan estreñimiento crónico, asociado a defecación dolorosa y dolor abdominal [7, 14].

Para intervenciones dolorosas de corta duración, es útil el fentanilo por su rápido comienzo de acción. Para algunas intervenciones se utiliza ocasionalmente el óxido nitroso, pero debe evitarse para la analgesia prolongada.

Los fármacos analgésicos reducen la sensación de dolor, pero la ansiedad y el desánimo pueden permanecer. Por tanto, en presencia de ansiedad importante, suele ser útil recurrir a una combinación de analgesia, intervenciones sobre la conducta cognitiva y a un ansiolítico tipo midazolam. El efecto ansiolítico satisfactorio con midazolam se puede observar ya a los 30-45 min [7]. Sin embargo, la administración de sedantes como midazolam o hidrato de cloral no se recomienda fuera del marco hospitalario. El principal riesgo es la sedación exagerada o la depresión respiratoria por sobredosificación accidental o la utilización concomitante de otros medicamentos.

Cada vez hay más pruebas de que los antidepresivos tricíclicos, especialmente amitriptilina, y varios anticonvulsivantes (entre ellos gabapentina) pueden ser beneficiosos para el control del dolor a largo plazo (p. ej., en el dolor neuropático) [2]. Sin embargo, deberá tenerse gran cuidado cuando se utilicen, pues se ha publicado un caso de fallecimiento en un niño con EB atribuido al uso de amitriptilina [19]. La utilización de otros antidepresi-

vos, psicotropos y otros fármacos utilizados habitualmente para el dolor crónico en otras situaciones (como la neuralgia postherpética), no se ha investigado todavía suficientemente en el tratamiento de la EB, aunque tenemos la impresión de que podrían ser efectivos en esta enfermedad, aunque tengan efectos secundarios [10, 17].

Algunos pacientes han comunicado que los bisfosfonatos por vía intravenosa u oral ayudan a reducir el dolor óseo causado por la osteoporosis, aunque todavía no se han evaluado los efectos sobre la densidad ósea en la EB [17] y estos fármacos pueden causar, con poca frecuencia, osteonecrosis avascular del maxilar inferior.

Métodos psicológicos

Además del tratamiento farmacológico del dolor, los métodos psicológicos de control del dolor pueden ser muy beneficiosos. Las estrategias cognitivo-conductuales, como la distracción, las imágenes guiadas y la hipnosis realizadas por especialistas expertos son útiles en algunas situaciones y por lo general son muy bien aceptadas por los niños [13]. Ayudan al paciente a lograr una sensación de control personal del dolor y de la ansiedad acompañante. En los lactantes y los niños pequeños, las medidas de alivio como los abrazos, envolverlos en arrullos y darles de mamar puede reducir las respuestas conductuales y fisiológicas al dolor agudo [4, 8, 16]. No se consideran medidas sustitutivas de la analgesia, pero por lo general son fáciles de llevar a cabo y pueden ser especialmente eficaces para reducir la incomodidad y el sufrimiento provocados por los episodios dolorosos [12].

Cada vez se reconoce más la importancia de la participación de los padres en el tratamiento del dolor [18]. Sin embargo, a veces los padres subestiman el dolor y no llevan a cabo el tratamiento suficiente. Para evitar que esto suceda, se han diseñado herramientas de valoración del dolor para los padres, que les ayuden a identificar mejor el dolor de sus hijos y que les sirvan de guía para su tratamiento [5].

Bibliografía

1. IASP Subcommittee on Taxonomy (1979) Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 6:249
2. Berde CB, Sethna NF (2002) Analgesics for the treatment of pain in children. N Engl J Med 347:1094–1103
3. Beyer JE, McGrath PJ, BerdeCB(1990) Discordance between self-report and behavioral pain measures in children aged 3–7 years after surgery. J Pain Symptom Manage 5:350–356
4. Blass EM, Watt LB (1999) Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. Pain 83:611–623

5. Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA (1996) Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. Pain 68:307–313
6. Champion DG, Goodenough B, von Baeyer CL, Thomas W (1998) Measurement of pain by self-report. In: Finley GA, McGrath PJ (eds) Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle
7. Chiu YK, Prendiville JS, Bennett SM, Montgomery CJ, Oberlander TF (1999) Pain management of junctional epidermolysis bullosa in an 11-year-old boy. Pediatr Dermatol 16:465–468
8. Fearon I, Kisilevsky BS, Hains SM, Muir DW, Tranmer J (1997) Swaddling after heel lance: age-specific effects on behavioral recovery in preterm infants. J Dev Behav Pediatr 18:222–232
9. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2004) Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 29:122–127
10. Herod J, Denyer J, Goldman A, Howard R (2002) Epidermolysis bullosa in children: pathophysiology, anaesthesia and pain management. Paediatr Anaesthesia 12:388–397
11. Horn HM, Tidman MJ (2002) Quality of life in epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 27:707–710
12. Howard RF (2003) Current status of pain management in children. JAMA 290:2464–2469
13. Jay S, Elliott CH, Fitzgibbons I, Woody P, Siegel S (1995) A comparative study of cognitive behaviour therapy versus general anesthesia for painful medical procedures in children. Pain 62:3–9
14. Lin YC, Golianu B (2006) Anesthesia and pain management for pediatric patients with dystrophic epidermolysis bullosa. J Clin Anaesth 18:268–271
15. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, Booth JC, Stitt L, Gibson MC (1996) A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. Pain 64:435–443
16. McIntosh N, Van VL, Brameyer H (1994) Alleviation of the pain of heel prick in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 70:F177–F181
17. Mellerio JE, et al (2007) Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 2nd international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago, Chile, 2005. Int J Dermatol 46:795–800
18. Simons J, Franck L, Roberson E (2001) Parent involvement in children's pain care: views of parents and nurses. J Adv Nurs 36:591–599
19. Taibjee SM, Ramani P, Brown R, Moss C (2005) Lethal cardiomyopathy in epidermolysis bullosa associated with amitryptiline. Arch Dis Child 90:871–872
20. Watterson G, Howard R, Goldman A (2004) Peripheral opioids in inflammatory pain. Arch Dis Child 89:679–681
21. Weiner MS(2004) Pain management in epidermolysis bullosa: an intractable problem. Ostomy Wound Manage 50:13–14
22. Wong DL, BakerCM(1988) Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatr Nurs 14:9–17

3.1.3. Prurito en la epidermólisis bullosa

Elke Nischler y Anja Diem

Introducción

El prurito o picor se define como una sensación cutánea desagradable que origina deseos de rascarse. Sirve como mecanismo fisiológico de autoprotección, al igual que otras sensaciones cutáneas como el dolor, el tacto, la vibración, el frío y el calor, que ayudan a defender la piel frente a agresiones por agentes externos (p. ej., parásitos y plantas) [38]. El prurito puede ser desencadenado directamente en la piel por mediadores químicos y por estímulos físicos y térmicos. Además, puede tener su origen en el nervio periférico lesionado o, incluso, en el sistema nervioso central [30, 35, 41].

Antes, se creía que el picor era recibido en la piel por las terminaciones nerviosas libres de fibras nerviosas sensitivas C cutáneas en la unión dermoepidérmica y a su alrededor y también intraepidérmicamente [20, 31]. Sin embargo, estudios recientes indican que es la propia epidermis, especialmente los queratinocitos que forman la mayor parte de la epidermis, la que constituye el receptor del prurito [18]. Los queratinocitos expresan una serie de neuropéptidos mediadores y receptores que parece que intervienen en el prurito, como los opioides, los factores de crecimiento nervioso (NGF), la sustancia P y receptores como los receptores vaniloides y el receptor activado por proteinasa tipo 2 (PAR) y los canales de ATP controlados por voltaje [16]. Así, la epidermis y las ramificaciones asociadas de filamentos neuronales C intraepidérmicos finos, pueden ser consideradas como los «receptores del picor». La estrecha interacción de las fibras nerviosas sensitivas con los queratinocitos y otras células de la piel, interviene en el desencadenamiento cutáneo del prurito y representa por tanto un posible objetivo del tratamiento antipruriginoso [31, 34].

Se ha demostrado que cuando el prurito se hace crónico, existen factores psicológicos adicionales que adquieren mayor importancia [39]. Algunos ejemplos de factores que se han asociado a un aumento del prurito son los episodios estresantes de la vida, la tensión emocional, síntomas psiquiátricos como depresión y ansiedad y rasgos de la personalidad, como sensibilidad interpersonal, neuroticismo y hostilidad [2, 15, 33]. Por tanto, las intervenciones psicológicas o psicofarmacológicas de apoyo pueden ser útiles en el tratamiento del prurito crónico.

Prurito en la EB

El prurito es un síntoma importante de muchas enfermedades cutáneas y generales, pero es también un síntoma frecuente y a menudo muy molesto en la EB [26]. Resulta especialmente problemático en pacientes con EB distrófica (EBD) y en la forma de Dowling Meara de la EB simple (EBS), aunque también se ha registrado prurito en todas las demás formas de EB [8, 14, 17, 22, 23, 32]. Las supuestas razones del prurito en estos casos son el proceso de cicatrización de las heridas que necesariamente es constante, la sequedad de la piel en la zona de la herida y la inflamación leve con activación de los mastocitos. Además, el roce crónico y el rascado provocan lesiones cutáneas secundarias, como erosiones, excoriaciones, costras, hiperpigmentación o hipopigmentación, liquenificación, prurigo y cicatrices, y provoca la liberación de mediadores inflamatorios que pueden inducir o agravar la sensación de prurito, originando un ciclo de picor-rascado [34].

Epidermólisis bullosa pruriginosa

En 1994, McGrath y cols. describieron un subtipo clínico diferente de EBD denominado EB pruriginosa (EBP), que se caracteriza por prurito intenso, lesiones nodulares tipo prurigo liquenificadas, localizadas en su mayor parte en las extremidades inferiores y en las caras extensoras de los antebrazos, distrofia ungueal y presencia variable de lesiones albopapuloides [24]. Aunque los signos clínicos se superponen claramente con la forma pretibial de EBD [11], las lesiones son más diseminadas y se acompañan siempre de prurito intenso. El diagnóstico de EBP puede ser difícil, especialmente porque es rara la presencia de ampollas intactas y la aparición de los síntomas clínicos puede que no se produzca hasta varios años después del nacimiento. En algunos casos, la aparición de la enfermedad se retrasa aún más, hasta la segunda o tercera década de la vida [24, 25]. Así, la EBP se puede confundir con enfermedades adquiridas, como prurigo nodular (prurigo nodularis), liquen simple crónico, liquen plano, cicatrización hipertrófica o dermatitis simulada. Por ahora se desconoce la causa del intenso prurito en los pacientes con EBP. Algunos estudios han implicado al aumento de las concentraciones de IgE y a la predisposición inmunitaria a la atopia en la patogenia del fenotipo pruriginoso, aunque otros autores no respaldan esta teoría [4, 9, 25,

40]. En la bibliografía sobre la EBP, se han comunicado hasta ahora más de 15 mutaciones diferentes con patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y de herencia esporádica [24]. En casi todos los pacientes se pudieron encontrar mutaciones por sustitución de glicina en la región de repeticiones Gly-X-Y consecutivas del dominio helicoidal triple colagenoso del COL7A1 [36]. Sin embargo, mutaciones idénticas del COL7A1 pueden causar fenotipos clínicos notablemente heterogéneos. Muarata y cols. [27] describieron dos pacientes en los que mutaciones por sustitución de glicina por diferentes aminoácidos en el mismo codón del COL7A1 provocaron EBP en uno y el tipo clásico de EBD en el otro paciente. Debido a esta alta variabilidad de expresión intrafamiliar e interfamiliar, se propone que factores adicionales, genéticos, ambientales, metabólicos, inmunológicos, hormonales o cutáneos o sistémicos de otro tipo, pueden influir en el fenotipo resultante.

Tratamiento

Medidas generales

El tratamiento médico del prurito en la EB, y especialmente en la EBP, es a menudo muy difícil y en su mayor parte sintomático. Los primeros pasos, y los más importantes, en el tratamiento del prurito son las medidas generales que reducen el picor (resumidos en la Tabla 3.1.3-1) y el tratamiento específico de una posible causa subyacente del prurito, como por ejemplo, déficit de hierro, atopia u otros (resumidos en la Tabla 3.1.3-2). La identificación y el tratamiento de la causa subyacente es el tratamiento más efectivo del prurito.

Por lo general, a un paciente con prurito generalizado se le debe aconsejar que mantenga el cuerpo fresco, ya que la intensidad del picor suele aumentar si la piel está caliente [13]. La aplicación de compresas frías y los baños fríos pueden ayudar a aliviar el picor. Además, el mantenimiento de un ambiente fresco en el hogar y en el lugar de trabajo también es útil. La utilización de ropa ligera y no irritante, de ropa de cama ligera y una ducha fría antes de acostarse, son medidas que ayudan al paciente a estar más cómodo durante la noche. La aplicación tópica de mentol en crema de calamina también resulta beneficioso para la mayoría de los pacientes, ya que proporciona sensación de frescor a través de los canales de los receptores nociceptores aferentes TRP termosensibles [5, 37].

La piel seca, especialmente en pacientes con EB, es casi siempre pruriginosa y se debe corregir mediante hidratación. Los pacientes deben evitar los baños frecuentes y calientes, así como el uso excesivo de jabones y de otros productos irritantes que sequen aún más la piel.

Aunque es difícil de llevar a cabo, será preciso explicar claramente la importancia de romper el ciclo de picor-rascado, ya que el rascado aumenta el picor. El golpeteo con los

Tabla 3.1.3-1. Medidas generales para prevenir y tratar el prurito

Evitar la piel seca	Ingesta suficiente de líquidos Evitar el calentamiento excesivo de las habitaciones Evitar los productos deshidratantes (soluciones alcohólicas, polvos, jabones) Evitar baños o duchas largos y calientes
Enfriamiento de la piel	Uso de compresas frías (suero fisiológico, vinagre o te negro) Baños fríos Uso de vestidos y ropa de cama fresca y no irritante (algodón, seda)
Interrumpir el círculo de picor-rascado	No rascar, sino presionar, golpear con los dedos o masajear suavemente la piel Rascar un objeto en lugar de la piel Recorte de las uñas de las manos Uso de guantes de algodón por la noche Empleo de métodos relajantes (autorrelajación; relajación muscular progresiva; otros)

Tabla 3.1.3-2. Causas específicas de prurito

Enfermedades de la piel	Psoriasis, dermatitis atópica, eccema, erupción ligera polimorfa, urticaria, mastocitosis, liquen plano, herpes simple, herpes zoster, otros
Enfermedades sistémicas	Colestasis (p. ej., cirrosis biliar primaria), insuficiencia renal crónica, linfomas de Hodgkin o de otro tipo, tumores malignos, policitemia vera, déficit de hierro, diabetes, enfermedades tiroideas
Fármacos	Inhibidores de la ECA, antagonistas de la AT-II, antibióticos, anticonvulsivantes, analgésicos (ácido acetilsalicílico, celecobix, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam), fármacos inmunosupresores (tacrolimús, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, talidomida), antihipertensivos, antiarrítmicos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, antidiabéticos orales, diuréticos (hidroclorotiacida), estatinas, hormonas, hidroxietil almidón (HEA)
Embarazo	
Neuropatía	p. ej., prurito braquiorradial, vulvodinia, esclerosis múltiple
Trastornos psiquiátricos	Depresión, esquizofrenia, anorexia nerviosa

dedos, los pellizcos o el masaje suave sobre la zona afectada pueden suponer un alivio temporal. Además, llevar las uñas recortadas o el uso de guantes de algodón por la noche, puede ayudar a evitar el rascado inadvertido durante el sueño. El aprendizaje de métodos de relajación o la psicoterapia pueden ayudar al paciente a afrontar el prurito crónico.

Tratamientos tópicos

Los corticoesteroides tópicos pueden proporcionar cierto alivio del prurito; por ejemplo, una dilución a 1/10 de dipropionato de beclometasona al 0,025% en pomada, acompañado o no de vendajes con vendas húmedas [26]. En pacientes con EBP, se ha comunicado que el uso de corticoesteroides tópicos potentes y de triamcinolona intralesional, reducen el prurito en algunos casos, pero no consiguen mejorías mantenidas [24]. Además, el uso prolongado de corticoesteroides tópicos empeora la fragilidad de la piel al inducir atrofia cutánea importante y puede causar problemas sistémicos, como acné, hiperglucemia, retraso del crecimiento e insuficiencia suprarrenal cuando se aplica en zonas grandes de la piel [21].

Se ha comunicado el empleo satisfactorio de tracrolimús tópico en el tratamiento de un paciente con EBP [1], y se podría probar también en pacientes con EB que presentan prurito resistente al tratamiento o dermatitis atópica concomitante. El tacrolimús actúa sobre los mastocitos de la piel estimulados con anticuerpos anti-IgE, inhibiendo la liberación de histamina en una forma dependiente de la concentración y evita la síntesis de novo de prostaglandina D2 [7]. Además, se ha demostrado que tacrolimús reduce el efecto potenciador de la interleucina-3 sobre la liberación de histamina inducida por anticuerpos anti-IgE en los basófilos [10].

Para las pápulas y placas exageradamente pruriginosas, algunos autores recomiendan una serie de crioterapia con nitrógeno líquido sobre las lesiones de prurigo localizadas y con anestesia local, como se hace a veces en pacientes con prurigo nodular [6]. Sin embargo, esto provocaría la formación de ampollas en la piel, algo que no agradecerían mucho los pacientes con EB subyacente.

Tratamientos sistémicos

El tratamiento sistémico con antihistamínicos, corticoesteroides o etidronato, se ha probado con éxito variable en la EB, pero no ha mostrado efecto mantenido [24, 26]. Los antihistamínicos suelen ser poco eficaces, a menos que el prurito esté mediado principalmente por histamina, aunque la acción sedante de los antihistamínicos H1 de primera generación puede ser útil en algunos casos.

Se ha comunicado también la eficacia de dosis bajas de ciclosporina por vía oral en la EB acompañada de prurito [3, 40]. Sin embargo, como se sabe que uno de los riesgos del uso prolongado de ciclosporina es la aparición de neoplasias y los pacientes con EBD tienen mayor riesgo de presentar carcinomas espinocelulares, este tratamiento debe utilizarse con cautela y sólo durante periodos cortos de tiempo.

En otro paciente con EBS Dowling-Meara y ampollas pruriginosas generalizadas, se comunicó el efecto beneficioso de dapsona (hasta 150 mg diarios) [23]. Sin embargo, dado que la anemia es un efecto secundario frecuente de este fármaco, sólo debe utilizarse con gran cuidado en aquellos subtipos de EB con propensión a la anemia multifactorial.

En casos muy resistentes, especialmente en pacientes con EBP, en los que se ha creado un círculo vicioso, con excoriaciones que producen deterioro progresivo de la piel, con una gran disminución de la calidad de vida, se puede considerar el tratamiento oral con talidomida [29]. Los mecanismos de acción exactos que proporcionan propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antiangiogénicas y antipruriginosas a la talidomida, no están claros [12]. Existen algunas pruebas de que la talidomida puede incrementar la proliferación y migración de los queratinocitos, posiblemente a través de la IL-8 [28]. La talidomida inhibe también la producción de interferón-gamma. Los ratones con desactivación génica por interferón gamma, presentan biosíntesis de colágeno acelerada con aumento de la producción de TGF-β cuando están heridos, lo que podría explicar el efecto de la talidomida en la curación de las heridas [19]. Sin embargo, hay que estar atentos a la aparición de neuropatía periférica, un efecto secundario importante, y potencialmente irreversible, del tratamiento con talidomida.

Además de los tratamientos mencionados hasta ahora, existen numerosas sustancias específicas e inespecíficas, especialmente en forma de pomadas, lociones y aditivos para el baño, que se utilizan en pacientes con EB. Está claro que no resulta fácil encontrar una solución satisfactoria para este desafiante problema, pero en muchos casos es posible conseguir al menos cierto alivio del prurito mediante una combinación de medidas generales y específicas.

Bibliografía

1. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, Marshman G (2004) Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. Arch Dermatol 140: 794–796
2. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D (2001) Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. Psychother Psychosom 70:6–16
3. Cahkoglu E, Anadolu R (2002) Management of generalized pruritus in dominant dystrophic epidermolysis bullosa using low-dose oral cyclosporin. Acta Derm Venereol 82:380–382
4. Chuang GS, Martinez-Mir A, Yu HS, et al (2004) A novel missense mutation in the COL7A1 gene underlies epidermolysis bullosa pruriginosa. Clin Exp Dermatol 29:304–307
5. Chung MK, Lee H, Mizuno A, Suzuki M, Caterina MJ (2004) TRPV3 and TRPV4 mediate warmth-evoked currents in primary mouse keratinocytes. J Biol Chem 279:21569–21575
6. Das JK, Sengupta S, Gangopadhyay AK (2005) Epidermolysis bullosa pruriginosa – report of three cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol 71:109–111

7. De Paulis A, Stellato C, Cirillo R, Ciccarelli A, Oriente A, Marone G (1992) Antiinflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. J Invest Dermatol 99:723–728
8. Dowling GB, Meara RH (1954) Epidermolysis bullosa resembling juvenile dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 66:139–143
9. Drera B, Castiglia D, Zoppi N, et al (2006) Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa in Italy: clinical and molecular characterization. Clin Genet 70:339–347
10. Eberlein-Konig B, Ruzicka T, Michel G, Przybilla B (1997) Modulation of histamine release in vitro by FK-506 and interleukin-3 is determined by sequence of incubation. Arch Dermatol Res 289:606–608
11. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, et al (2000) Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 42:1051–1066
12. Franks ME, Macpherson GR, Figg DW (2004) Thalidomide. Lancet 363:1802–1811
13. Fruhstorfer H, Hermanns M, Latzke L (1986) The effects of thermal stimulation on clinical and experimental itch. Pain 24:259–269
14. Furue M, Ando I, Inoue Y, Tamaki K, Oohara K, Kukita A (1986) Pretibial epidermolysis bullosa. Successful therapy with a skin graft. Arch Dermatol 122:310–313
15. Ginsburg IH, Prystowsky JH, Kornfeld DS, WollandH(1993) Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis. Int J Dermatol 32:656–660
16. Greaves MW (2007) Recent advances in pathophysiology and current management of itch. Ann Acad Med Singapore 36:788–792
17. Heagerty AHM, Tidman MJ, Bor S, Eady RAJ (1985) Non-lethal junctional epidermolysis bulloa in two adult sisters. J R Soc Med 78 [Suppl]:32–33
18. Inoue K, Koizumi S, Fuzuwara S, Denda S, Denda M (2002) Functional vanilloid receptors in cultured human epidermal keratinocytes. Biochem Biophys Res Commun 291:124–129
19. Ishida Y, Kondo T, Takayasu T, Iwakura Y, Mukaida N (2004) The essential involvement of cross-talk between IFN-gamma and TGF-beta in the skin wound-healing process. J Immunol 172:1848–1855
20. Ishihara M, Endo R, Rivera MR, Mihara M (2002) Bird's eye view observations of the subepidermal nerve network of normal guinea pig skin. Arch Dermatol Res 294:281–285
21. Lee NP, Arriola ER (1999) Topical corticosteroids: back to basics. West J Med 171:351–353
22. McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, Tidman MJ, Heagerty AHM, Schofield OMV, Eady RAJ (1992) Epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara). A clinicopathological review. Br J Dermatol 126:421–430
23. McGrath JA, Burrows NP, Russell Jones R, Eady RAJ (1993) Epidermolysis bullosa simplex Dowling-Meara: troublesome blistering and pruritus in an adult patient. Dermatology 186:68–71
24. McGrath JA, Schofield OMV, Eady RAJ (1994) Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. Br J Dermatol 130:617–625
25. Mellerio JE, Ashton GHS, Mohammedi R, Lyon CC, Kirby B, et al (1999) Allelic heterogeneity of dominant and recessive COL7A1 mutations underlying epidermolysis bullosa pruriginosa. J Invest Dermatol 112:984–987
26. Mellerio JE, Weiner M, Denyer J, et al (2007) Medical management of epidermolysis bullosa: proceedings of the IInd international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago, Chile, 2005. Int J Dermatol 46:795–800

27. Murata T, Masunaga T, Shimizu H, et al (2000) Glycine substitution mutations by different amino acids in the same codon of COL7A1 lead to heterogeneous clinical phenotypes of dominant dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dermatol Res 292:477–481
28. Nasca MR, O'Toole EA, Palicharla P, et al (1999) Thalidomide increases human keratinocytes migration and proliferation. J Invest Dermatol 113:720–724
29. Ozanic Bulic S, Fassihi H, Mellerio J, McGrath JA, Atherton DJ (2005) Thalidomide in the management of epidermolysis bullosa pruriginosa. Br J Dermatol 152:1332–1334
30. Schmelz M (2002) Itch: mediators and mechanisms. J Dermatol Sci 28:91–96
31. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO(2003) Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. J Neurophysiol 89:2441–2448
32. Schnyder UW, Elchhoff D (1964) Zur Klinik und Genetik der dominant-dystrophischen epidermolysis bullosa hereditaria. Arch Klin Exp Derm 218:62–90
33. Sperber J, Shaw J, Bruce S (1989) Psychological components and the role of adjunct interventions in chronic idiopathic urticaria. Psychother Psychosom 51:135–141
34. Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T (2003) Neurophysiology of pruritus – cutaneous elicitation of itch. Arch Dermatol 139:1463–1470
35. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al (2003) Itch: scratching more than the surface. QJM 96:7–26
36. Wang Y, Zhao J, Tu P, Jiang W, Zhu X (2007)Anovel missense mutation in COL7A1 in a Chinese pedigree with epidermolysis bullosa pruriginosa. J Dermatol Sci 46:211–213
37. Wei ET, Seid DA (1983) AG-3-5: a chemical producing sensations of cold. J Pharm Pharmacol 35:110–112
38. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer ABJ (2003) Pruritus: a review. Acta Derm Venereol [Suppl] 213:5–32
39. Willebrand M, Low A, Dyster-Aas J, et al (2004) Pruritus, personality traits and coping in long-term follow-up of burn-injured patients. Acta Derm Venereol 84:385–390
40. Yamasaki H, Tada J, Yoshioka T, et al (1997) Epidermolysis bullosa pruriginosa (McGrath) successfully controlled by oral cyclosporin. Br J Dermatol 137:308–310
41. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M (2003) Itch. Lancet 361:690–694

3.2. DEBRA-Austria y EB-Haus Austria

Gabriela Pohla-Gubo, Rainer Riedl y Helmut Hintner

Antecedentes

En un momento en el que el número de pacientes con epidermólisis bullosa (EB) atendidos en el Departamento de Dermatología de Salzburgo aumentaba cada vez más, el padre de uno de nuestros pacientes más jóvenes nos comentó sobre la existencia en Gran Bretaña de un grupo de apoyo a estos pacientes, llamado *DEBRA UK*. En aquel momento muchos pacientes austríacos con EB viajaban a Londres para buscar ayuda y asistencia médica. Así supimos que este grupo había recaudado fondos cuantiosos para una unidad clínica interdisciplinaria en el hospital pediátrico Great Ormond Street donde se atendía a pacientes con EB. Fue éste el momento en que decidimos seguir su ejemplo. En 1995, Franz Feichtlbauer y Helmut Hintner fundaron «DEBRA-Austria», el grupo de apoyo austriaco para estos pacientes. El objetivo más importante en aquel momento era reunir a las familias de enfermos con EB y facilitar el intercambio de experiencias entre individuos que afrontan una enfermedad incurable. Pero muy pronto el nuevo grupo definió dos importantes misiones: proporcionar la mejor asistencia médica a los pacientes y sus familias, y financiar investigaciones para descubrir la cura de esta grave y rara enfermedad.

Gracias a la ayuda del experimentado grupo DEBRA inglés, aprendimos a recaudar dinero y establecimos comunicación con DEBRA Europa, la red internacional de grupos de apoyo de EB. Muy pronto llegamos a conocer a todas las personas importantes en la atención de pacientes con EB y la investigación sobre EB. En los años siguientes creamos

Fig. 3.2-1. Un grupo de «niños mariposa».

un equipo interdisciplinar de médicos y especialistas en Salzburgo, que nos permitió ocuparnos de los pacientes austriacos de forma profesional. Comenzamos a capacitar al nuevo equipo y, algo quizás más importante, a enseñar a los pacientes y a sus familias a afrontar esta frecuentemente devastadora enfermedad.

En 2001 el actual presidente de DEBRA-Austria, el Dr. Rainer Riedl, propuso fundar en Salzburgo un centro para la atención médica y la investigación de la EB. Fue necesario recaudar 1,8 millones de dólares, antes de que la denominada *EB-Haus* Austria pudiera abrir sus puertas cuatro años más tarde. Fue entonces cuando DEBRA-Austria comenzó una campaña directa por correo a escala nacional y organizó actos para recaudar fondos, con el objetivo de alcanzar esta enorme cantidad de dinero. En esa época se introdujo en Austria el término «Schmetterlingskinder» («niños mariposa», Fig. 3.2-1). El público general no conocía expresiones como epidermólisis bullosa o DEBRA, pero comprendió rápidamente qué significaba vivir como «un niño mariposa» y tener la piel tan frágil como las alas de una mariposa.

Dos de las agencias publicitarias más conocidas en el país, Ogilvy & Mather y Lowe GGK, crearon lo que se convertiría en una de las campañas publicitarias más logradas jamás en Austria (Fig. 3.2-2). Ello condujo a una situación en la que no sólo DEBRA-Austria trabajaba de forma muy consagrada, sino que también guarderías infantiles, escuelas, empresas, centros sociales e individuos particulares donaban dinero para construir la EB-Haus. Poco antes de la apertura de la EB-Haus, llegó también el apoyo financiero del gobierno de Austria, en la persona del presidente de Austria, el Dr. Heinz Fischer, y del gobernador de Salzburgo, Mag. Gabriele Burgstaller, quienes hablaron al Ministerio de Salud en favor de DEBRA-Austria (Fig. 3.2-3).

Fig. 3.2-2. Campaña publicitaria de DEBRA-Austria (creada por Ogilvy & Mather y Lowe GGK).

Fig. 3.2-3 (de izquierda a derecha). Gobernador de Salzburgo, Mag. Gabriele Burgstaller; Presidente de Austria, Dr. Heinz Fischer; pacientes, padres y equipo médico de la EB-Haus de Austria.

En la actualidad existen 450 m² de espacio dedicado para la EB-Haus, situada en el campus del Salzburger Landeskliniken (SALK), y afiliada al Departamento de Dermatología de la Paracelsus Private Medical University (PMU), en Salzburgo. En la EB-Haus (Fig. 3.2-4a, b), además de las zonas destinadas al diagnóstico y la investigación de laboratorio (Fig. 3.2-4d), existen dos salas de reconocimiento (Fig. 3.2-4c), una sala de curas equipada para intervenciones médicas y quirúrgicas que no requieran anestesia general (por ejemplo, profilaxis odontológica), un baño de vapor para facilitar el cambio de los vendajes, una sala de reuniones (Fig. 3.2-4e), y otra sala polivalente (Fig. 3.2-4f), destinada tanto para consultas como para el uso de los pacientes y sus familias (por ejemplo, como cocina y dormitorio).

Fig. 3.2-4. a) Entrada de la EB-Haus de Austria, **b)** oficina, **c)** consulta externa, d) laboratorio, **e)** sala de reuniones (academia), **f)** sala polivalente.

Atención médica e investigación en la EB-Haus de Austria

La atención médica de las personas que viven con EB requiere un abordaje interdisciplinar. Por consiguiente, el objetivo principal de DEBRA-Austria y del Departamento de Dermatología de la PMU de Salzburgo consiste en proporcionar el mejor asesoramiento médico en todas las especialidades de la medicina, lo que funciona gracias a una red de médicos consagrados y otros especialistas médicos del SALK. DEBRA-Austria necesita recaudar aproximadamente 0,5 millones de euros cada año para cubrir los costes de personal y ma-

teriales: ello significa pagar a dos especialistas en EB y a dos enfermeras, a una secretaria y a un equipo de investigadores científicos. Los especialistas de la EB-Haus de Austria son consultados no sólo por pacientes austriacos sino también por otros enfermos de EB de toda la Unión Europea y de otros países. Durante los últimos tres años, la EB-Haus de Austria ha desarrollado un centro internacional de excelencia para la atención e investigación de la EB.

Las actividades de esta institución se centran en tres áreas principales:

- Asesoramiento médico de vanguardia, tratamiento y atención médica en consultas externas para pacientes con EB, dirigida por el Dr. Anja Diem, especialista en EB. En la actualidad un equipo interdisciplinar de casi 40 médicos y otros especialistas médicos ofrecen lo que nosotros denominamos sesiones clínicas «de todo en un día» (es decir, que el paciente puede consultar a distintos especialistas en un período muy corto) o «todo en una intervención quirúrgica» (por ejemplo, dilatación esofágica, cirugía de la mano y tratamiento odontológico). Además se realizan investigaciones clínicas. En los últimos dos años se han comenzado muchos proyectos e investigaciones que comprenden problemas como el alivio del dolor, del prurito, y el diagnóstico y tratamiento de los cánceres cutáneos agresivos.
- Con el objetivo final de encontrar una cura mediante el desarrollo de una terapia molecular satisfactoria, un equipo totalmente dedicado a ello, dirigido por Johann Bauer, Profesor de Biología Molecular, trabaja en el Laboratorio de EB. Junto con el Departamento de Dermatología y el Instituto de Anatomía Patológica de la Paracelsus Private Medical University de Salzburgo, este laboratorio también realiza pruebas analíticas diagnósticas, como examen histopatológico, cartografía antigénica, microscopia electrónica y análisis de mutaciones.
- La principal tarea de la Academia de EB, dirigida por la Dra. Gabriela Pohla-Gubo, consiste en proporcionar educación multidisciplinar y formación continuada para legos y expertos en la materia. El establecimiento y mantenimiento de relaciones nacionales e internacionales con expertos médicos, científicos y grupos de apoyo a pacientes, garantiza que mejoremos diariamente nuestros conocimientos y experiencias en la EB. Para ello se invitan especialistas, se organizan talleres y conferencias, se apoyan las relaciones públicas y se estimula la divulgación de información en nuestra página web (www.eb-haus.eu). Es de gran importancia la creación de un registro nacional de EB austriaco, diseñado de forma semejante al estadounidense National EB Registry (NEBR), el cual ha sido una fuente valiosísima de información epidemiológica y científica a lo largo de 20 años.

3.3. Intervenciones quirúrgicas

Barbara Ludwikowski

Los pacientes con epidermólisis bullosa (EB) y, especialmente, los que padecen la forma distrófica recesiva (EBDR) de esta enfermedad, a veces necesitan tratamiento quirúrgico en la cavidad bucal, el aparato digestivo y las manos. Se recomienda que estos pacientes sean tratados por un equipo interdisciplinar. Además, se debe individualizar el tratamiento preoperatorio y prestar especial atención a los posibles problemas relativos a la administración de anestésicos a pacientes con EB. Son varios los problemas a los que suele enfrentarse el anestesista, entre ellos la presencia de microstomía, anquiloglosia y ampollas o esfacelamiento en la cavidad bucal (Fig. 3.3-1) y, en algunos casos, la necesidad de realizar una traqueostomía. Cuando es necesario administrar el anestésico por vía endotraqueal, el anestesista debe estar preparado para realizar una intubación con fibra óptica cuando la presencia de microstomía supone dificultades. En el período preoperatorio es muy importante analizar con el paciente y sus padres todas las posibles dificultades y complicaciones del tratamiento.

En la preparación preoperatoria de niños con microstomía, recomendamos la realización diaria de ejercicios con espátulas de madera, para ensanchar lo más posible la apertura de la cavidad bucal. Cuando se tiene planificado efectuar el tratamiento con anestesia, conviene coordinar la realización de la mayor cantidad posible de tratamientos quirúrgicos necesarios, para evitar la administración repetida de anestésicos. Por ejemplo, el dentista puede tratar las caries dentales y los cirujanos dilatar el esófago, colocar una sonda para gastrostomía para tratar la disfagia y la desnutrición, o corregir las pseudosindactilias para mejorar la funcionalidad de las manos. El equipo debe quedar formado y su trabajo planificado con antelación al tratamiento. Además, es necesaria la cooperación coordinada de diversos especialistas.

Fig. 3.3-1. Intubación difícil debido a microstomía y anquiloglosia. Obsérvese el esfacelamiento del epitelio de la lengua y los labios.

Nosotros solemos ingresar al paciente con EB el día antes de la operación, para realizar radiografías y análisis de sangre y para confirmar las intervenciones planificadas. El personal encargado del tratamiento de estos pacientes debe ser consciente de la fragilidad de su piel y de la necesidad de evitar el uso de esparadrapo de cualquier tipo (Fig. 3.3-2) [2, 7]. Esto

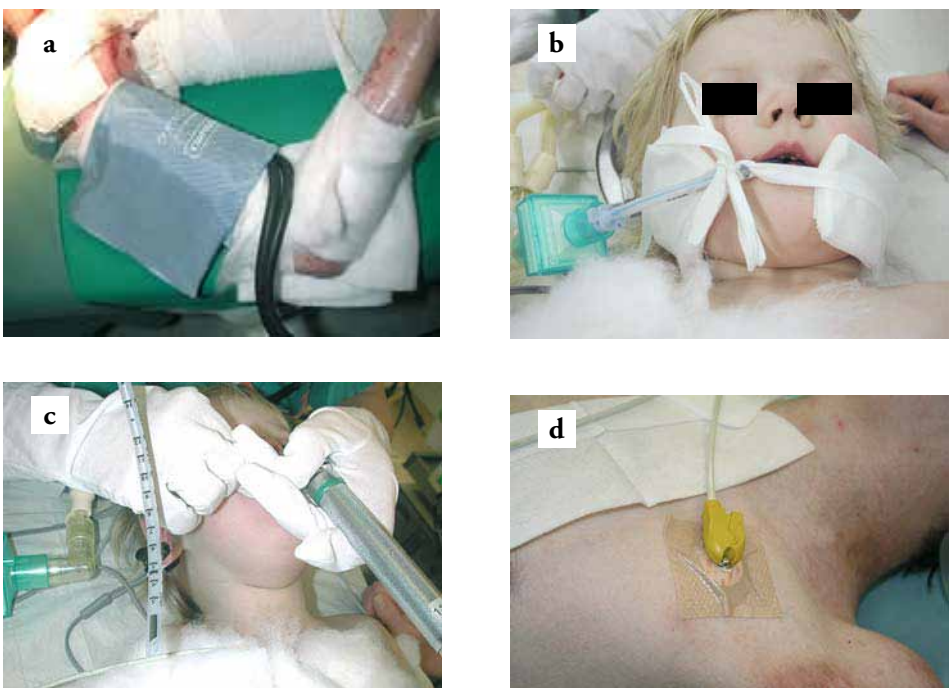


Fig. 3.3-2. a) Se coloca algodón debajo del manguito del esfigmomanómetro, para evitar causar traumatismos adicionales a la piel. **b)** El tubo para intubación se fija con cintas de algodón. **c)** Al realizar la intubación se utilizan guantes de algodón, para evitar dañar la piel. **d)** Los electrodos del electrocardiógrafo se conectan con Mepifoam.

es importante durante la fijación de catéteres intravenosos, la monitorización durante la anestesia, la colocación de los paños quirúrgicos en el quirófano y el uso de electrocauterización durante la operación. Algunos pacientes tienen, además, afecciones oculares, como el síndrome de sequedad ocular y erosiones o ampollas en la córnea [6]. Durante la operación, se debe mantener lubricados los ojos del paciente (Fig. 3.3-8c), y es recomendable realizar una exploración oftalmológica postoperatoria. Los cuidados postoperatorios deben estar también a cargo de un equipo interdisciplinar.

Tratamiento quirúrgico de la sindactilia y las contracturas de la mano

Las deformidades más graves de las manos se ven en niños con EBDR (Cap. 2.2.5). En este grupo, la gravedad de las afecciones varía dentro de un amplio rango, dependiendo del subtipo, y va desde una actividad manual casi normal hasta la pseudosindactilia grave, con las manos cubiertas totalmente por el «capullo dérmico» y las contracturas de la muñeca adyacente [7, 8]. Habitualmente, los niños en edad preescolar acuden por primera vez a la consulta de cirugía llevados por sus padres, con el fin de que puedan aprender a escribir en la escuela. Antes de la edad escolar, la mayoría de los niños se manejan bien y no existe el deseo de separar los dedos. Los niños con EBDR deben ser valorados en el primer o segundo año de vida, para comenzar desde entonces la aplicación de vendajes (Fig. 3.5-3 a 7; Cap. 3.5) y férulas en los dedos, y retrasar así la fusión de los mismos [2]. Las deformidades de las manos pueden ser cutáneas, articulares, o ambas. Se recomienda obtener fotografías y radiografías antes de la cirugía, con el fin de hacer un diagnóstico preciso. Entre las afecciones cutáneas se encuentran cicatrices retráctiles, ausencia de uñas, atrofia de las partes blandas de las puntas de los dedos, presencia de un capullo dérmico y pseudosindactilia. Las manifestaciones articulares pueden consistir en contracturas en flexión de los dedos en las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. Las contracturas de evolución prolongada ocasionan disminución del volumen de partes blandas por el escaso uso de los músculos de la mano, acortamiento de los tendones flexores o subluxación de las articulaciones [19]. Los paquetes vasculonerviosos de los dedos también pueden estar contraídos, lo que da lugar a isquemia durante la retracción de los dedos. El tratamiento quirúrgico de la mano debe realizarse antes de que las deformidades sean irreversibles, pero esto es muy difícil de determinar. En la mayoría de los pacientes, la contractura de los dedos ejerce poco efecto sobre las estructuras profundas, lo que permite un buen funcionamiento de los dedos después de la liberación de la piel y el tejido subcutáneo.

Tratamiento quirúrgico

En la literatura especializada no hay consenso en cuanto a cómo tratar estas manos. El objetivo del tratamiento quirúrgico es mejorar el funcionamiento de la mano, especialmente la pren-

sión y la pinza digital. Para ello, son necesarias la abducción y extensión de todos los dedos de la mano. La flexión dorsal de la muñeca y la extensión de la palma de la mano son importantes para logar un máximo de movilidad y el uso de las manos en las actividades diarias. La técnica quirúrgica utilizada en cada caso dependerá de la gravedad de la afección, pero en todos los casos se realiza la liberación de la piel y los tejidos blandos, para preservar los paquetes vasculonerviosos. En la cirugía de las manos, algunos cirujanos colocan un manguito bien acolchado en el brazo, para evitar el sangrado en el campo quirúrgico [13, 18]. Nosotros no utilizamos esta técnica, sino que preferimos lograr la hemostasia con pinzas bipolares. Las suturas de tracción sujetan las puntas de los dedos, lo que posiblemente evite la formación de más ampollas en la piel, al reducir al mínimo los traumatismos mecánicos. La contractura del aductor del pulgar se libera mediante una incisión profunda en la piel de las caras palmar y dorsal del primer espacio interdigital. Las pseudosindactilias suelen ser fáciles de corregir mediante disección roma; y las contracturas en flexión de los dedos, mediante una incisión cortante en forma de X en la cara palmar de los dedos, entre las articulaciones interfalángicas proximal y distal. Durante la cirugía se estiran los tendones. El alargamiento quirúrgico de los tendones y las osteotomías correctoras del eje se reservan para casos concretos. Hay que tener en cuenta que el estiramiento de los vasos afecta al riego sanguíneo, por lo que en estos pacientes la cicatrización de las heridas tarda mucho en comparación con la población sana, y ello supone un mayor riesgo de infecciones postoperatorias. El uso de injertos de piel es controvertido. En los defectos de las caras laterales de los dedos tras la corrección de la pseudosindactilia, no se recomiendan los injertos [18]. La mayoría de los cirujanos utilizan injertos de piel parciales para corregir defectos secundarios en las caras palmares de los dedos y la mano [13, 18, 19]. El uso de una técnica con dermatomo o manual con bisturí, dependerá de la experiencia del cirujano. Esto provoca nuevos defectos en la piel, que pueden dar lugar a cicatrices atróficas (Fig. 3.3-3). En raras ocasiones, estas heridas quirúrgicas no terminan de cicatrizar hasta pasado un tiempo prolongado. Para evitar este problema, se han descrito diversas técnicas consistentes en desprender sólo la epidermis [9, 13]. Los primeros informes acerca del injerto de piel parcial en el tratamiento de la EB presentaron resultados alentadores, con un tiempo de curación de

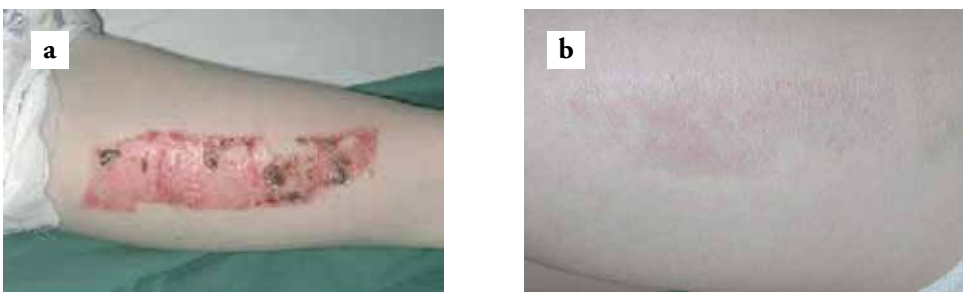


Fig. 3.3-3. a) Una semana después de colocado el injerto de piel parcial en la parte superior derecha de la pierna. **b)** Dos meses después del injerto parcial de piel.

Fig. 3.4-4. Imagen de una joven de 16 años de edad que padece EBDR-HS con pseudosindactilia y contracturas, antes **(a)** y después **(b)** del tratamiento quirúrgico de ambas manos. Se lograron resultados muy satisfactorios con este tratamiento **(c).**

entre 10 y 14 días, y con la estimulación del cierre autógeno de las heridas [9, 10]. No se han comunicado los resultados a largo plazo. Se han utilizado aloinjertos de matriz dérmica acelular en pacientes con EBDR y con ellos se ha logrado restaurar algunas de las características de la arquitectura cutánea normal, pero el seguimiento informado fue de sólo un año. Nosotros hemos tratado a un paciente que había recibido tratamiento quirúrgico en la parte anterior de la mano, sin injerto, en Rusia. Posteriormente, nosotros le colocamos un injerto de piel parcial, con el mismo resultado funcional. Desde entonces, hemos utilizado con éxito piel obtenida de las yemas de los dedos, en las que se forman ampollas durante la intervención, para cubrir los tendones, como describieran Greider y Flatt [10, 11]. También hemos decidido no colocar injertos en los defectos, tal como describen Vozdvizhensky y Albanova [20], Marin-Bertolin y cols. [14] y Siepe y cols. [17]. En estos casos hemos cubierto los defectos con crema de sulfadiazina argéntica (Flammazine®; Silvadene®) para evitar infecciones postoperatorias; después colocamos un apósito no adhesivo (como el Adaptic®) y gasa de algodón. Al colocar suturas de retracción, el pulgar se extiende y se abduce, el resto de los dedos quedan extendidos y la muñeca en flexión dorsal o extendida. Seguidamente se fija la posición de la mano con un yeso. En la literatura especializada no existe un consenso sobre los plazos de cambio del apósito. Los cambios de apósito en el postoperatorio varían desde diariamente [8] a semanalmente [13] o cada dos semanas [18]. Como nosotros realizamos el primer cambio de apósito con anestesia general, y estos cambios suelen ser traumáticos para los niños con EB, preferimos efectuar el primer cambio dos semanas después de la operación y luego 10 días

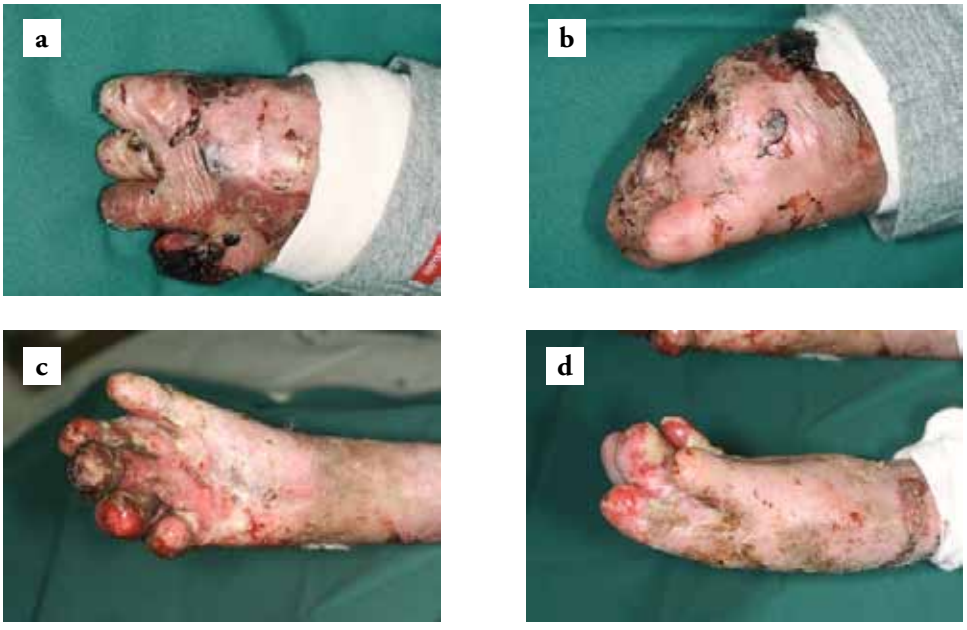


Fig. 3.3-5. Varón de 23 años de edad que padece EBDR-HS y graves deformidades en las manos, antes **(a** y **b)** y después **(c** y **d)** del tratamiento quirúrgico.

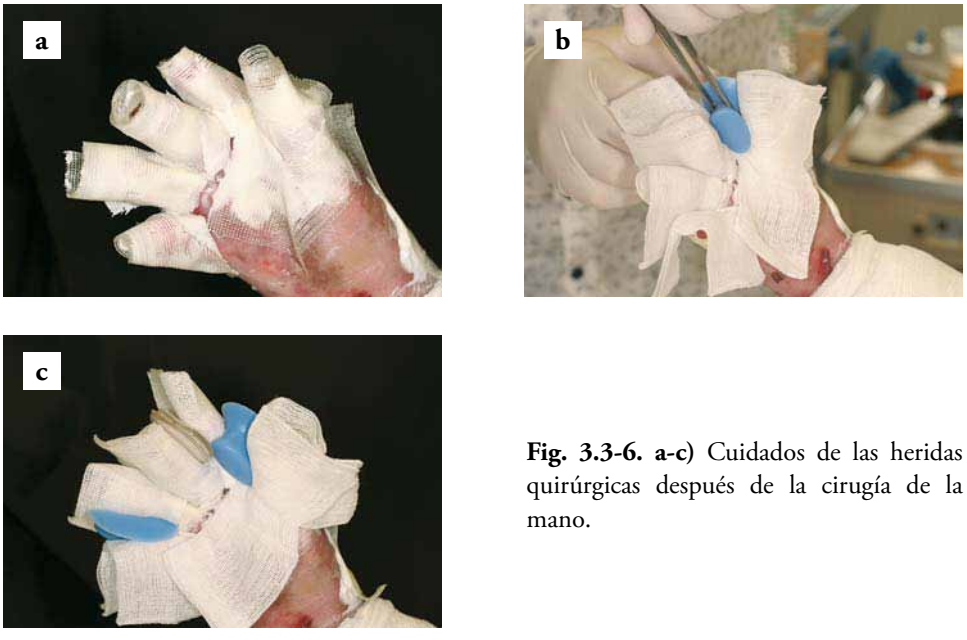


Fig. 3.3-6. a-c) Cuidados de las heridas quirúrgicas después de la cirugía de la mano.

Fig. 3.3-7. Ejemplo de férulas para mano y muñeca

más tarde (Fig. 3.3-4 a-6). Después de este tiempo rara vez es necesaria la anestesia para los cambios de apósito. Pasadas 4 a 6 semanas, las manos suelen haber cicatrizado por completo, la piel es menos frágil y se pueden ajustar las férulas termoplásticas (Fig. 3.3-7). Este es el momento también para comenzar a ejercitar la función normal de la mano, con la ayuda de un fisioterapeuta (Cap. 3.5); el paciente debe llevar puestas las férulas durante el día y la noche. El tratamiento postoperatorio eficaz incluye el uso de férulas estáticas y dinámicas. La educación y la participación de los pacientes y sus familiares son fundamentales. Lo más conveniente es que los pacientes sean atendidos por un equipo interdisciplinar de cirujanos, enfermeras, fisioterapeutas y psicólogos. Los resultados dependen de la cooperación del paciente. El período postoperatorio, con el uso constante de las férulas y la necesidad de ajustarlas, puede ser muy difícil para el paciente, sus padres y los fisioterapeutas. Por desgracia, los resultados del tratamiento quirúrgico de la mano son temporales y las contracturas tienden a repetirse pasado un tiempo. Pasados cinco años como máximo, la mayoría de estos pacientes necesitan de nuevo tratamiento quirúrgico para lograr el funcionamiento óptimo de las manos [3, 20]. Las recurrencias pueden ser más frecuentes en la mano dominante que en la no dominante [11], ya que la reaparición de ampollas en las manos causa pseudosindactilias [2]. Por otro lado, hemos visto que en algunos pacientes las contracturas y pseudosindactilias suelen reaparecer antes en la mano no dominante que en la dominante, ya que probablemente en estos pacientes la mayor utilización de la mano dominante tenga un efecto protector. Muchos de nuestros pacientes prefieren llevar vendajes en las manos de forma más o menos permanente para evitar nuevas ampollas.

Tratamiento de las estenosis esofágicas

La estenosis esofágica se trata mediante diversos métodos, como el uso de esteroides, la dilatación con balón esofágico y las intervenciones de sustitución [15]. Se han utilizado esteroides, tetraciclinas y fenitoína por vía sistémica, pero ninguno de ellos ha demostrado efectos beneficiosos [5]. La dilatación esofágica está indicada cuando las estenosis causan disfagia, obstrucción de

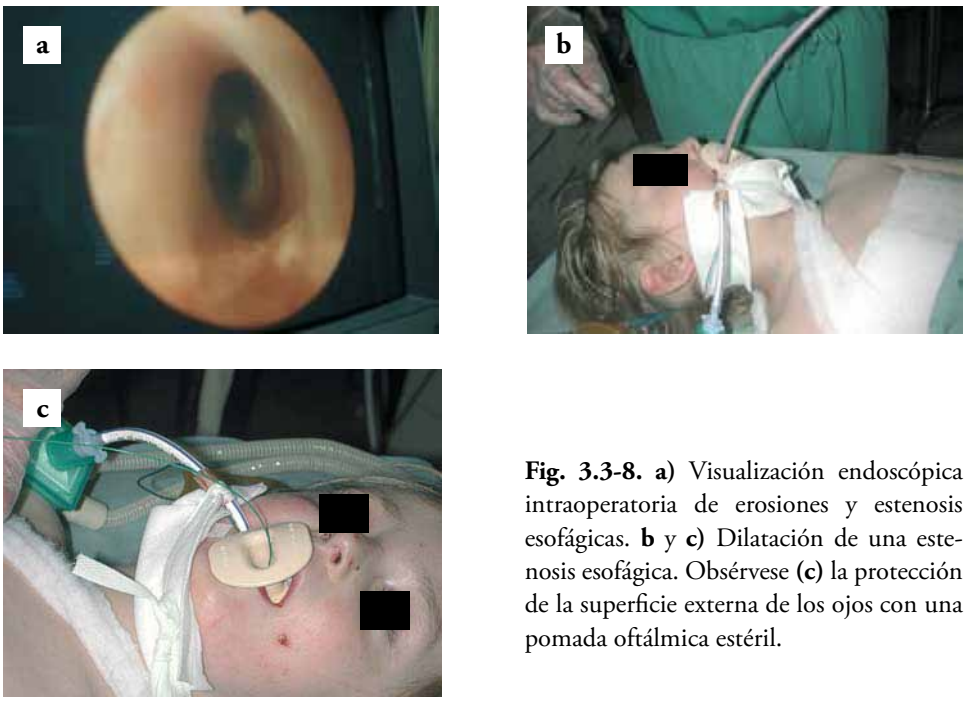


Fig. 3.3-8. a) Visualización endoscópica intraoperatoria de erosiones y estenosis esofágicas. **b** y **c)** Dilatación de una estenosis esofágica. Obsérvese **(c)** la protección de la superficie externa de los ojos con una pomada oftálmica estéril.

mayor o menor grado, o un olor fétido proveniente de comida o saliva acumulada en la parte del esófago situada por encima de la estenosis [2]. Se deben evitar, siempre que sea posible, las fuerzas de cizallamiento tangenciales durante la introducción del dilatador y la endoscopia. El uso de globos dilatadores inflables, que producen una presión vertical, parece causar menos traumatismo mecánico [5]. Antes de efectuar la dilatación es muy recomendable realizar una exploración radiográfica de todo el esófago, con medios de contraste hidrosolubles, para determinar la localización, el número y la gravedad de las estenosis y las membranas y si existe reflujo gastroesofágico. Además, debe excluirse la disección de la pared esofágica, que también puede causar disfagia. En este último caso la dilatación es inútil y, en su lugar, se utilizan antihistamínicos H2. Debido a que la mayoría (50%) de las estenosis se originan en la parte proximal del esófago y, por tanto, hay riesgo de broncoaspiración, nosotros preferimos usar medios de contraste hidrosolubles en vez de bario. Como se ha descrito antes, la dilatación con balón es el tratamiento de elección actual. Nosotros solíamos utilizar dilatadores Savary-Gilliard, sin complicaciones, pero recientemente hemos comenzado a realizar la dilatación con balón, a fin de evitar las fuerzas de cizallamiento longitudinales, especialmente en estenosis cortas (Fig. 3.3-8). La perforación del esófago se ha descrito con ambos métodos. La dilatación con balón es difícil de realizar en las estenosis largas; en estos casos todavía se utilizan los dilatadores Savary-Gilliard [16]. Es importante detectar la presencia de perforaciones lo antes posible, a fin de colocar un tubo expansible en el esófago para facilitar la cicatrización. La profilaxis precoz con antibióticos suele evitar la

mediastinitis. Por esa razón, nosotros utilizamos una combinación de esofagogastroscopia y dilatación con balón hidrostático. Se rellena el globo con un medio de contraste hidrosoluble, y, con guía radioscópica, se procede a dilatar la estenosis. Tras la dilatación, se realiza una esofagoscopia con un gastroscopio para bebés, para investigar si se ha producido una perforación.

En el hospital Great Ormond Street, de Londres, Denyer y cols. han descrito sus experiencias con la dilatación con balón con guía radioscópica y anestesia general. El intervalo promedio entre dilataciones usado por estos médicos fue de 10 meses (15 días a 3,4 años). Azizkhan ha informado sobre el uso de la dilatación con balón con guía radioscópica [1] y anestesia general. Desde 2001, comenzó a administrar esteroides (en una dosis de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona) a sus pacientes en el momento de la dilatación. Este tratamiento se continuaba con prednisolona líquida durante cinco días en una pauta de reducción progresiva, comenzando con 1 a 2 mg/kg diarios. Para reducir la acidez gástrica, administraba a sus pacientes un inhibidor de la bomba de protones o un bloqueante H2. El intervalo promedio entre dilataciones fue de 13 meses (límites, 2 meses a 6 años) y sólo un paciente permanecía asintomático a los 6 años. Una ventaja de este método es la eliminación de los traumatismos orofaríngeos causados por la endoscopia. En Salzburgo, nosotros preferimos el control endoscópico con mucho cuidado, para excluir una perforación del esófago después de la dilatación.

Sonda de gastrostomía

La colocación de una sonda de gastrostomía está indicada cuando la estatura o el peso del niño se encuentra por debajo de las cifras esperadas, los padres experimentan extrema tensión por la administración repetida de alimentos, el niño se niega a tomar los medicamentos prescritos por vía oral, o cuando el niño presenta defecación dolorosa por estreñimiento que no responde al tratamiento [12]. La ventaja de la colocación precoz de una sonda de gastrostomía es la mejor aceptación del dispositivo y la menor percepción por parte del niño de la alteración de su imagen corporal. Además, la gastrostomía precoz reduce la aversión a la comida, y suele mejorar la desnutrición y el retraso del crecimiento. Gracias a la mejora del estado nutritivo, suele mejorar la cicatrización de heridas. Entre las desventajas de la sonda de gastrostomía se encuentran la aversión de los pacientes al botón, el riesgo de infección alrededor del botón, las dificultades con el dispositivo, la reducción de la ingesta oral, la enuresis cuando se administran los alimentos durante la noche y el empeoramiento del reflujo gastroesofágico. La gastrostomía hace innecesaria la colocación de sondas nasogástricas, lo que evita molestias y la necesidad de realizar una plastia del esófago (con interposición de colon). Esto último es importante porque la cicatrización de la anastomosis proximal suele ser difícil de lograr. Demirogullari y cols. [4] publicaron los casos de 10 pacientes con EBDR a quienes se realizaron sustituciones de esófago con interposición de colon; el 44% de ellos presentaron complicaciones postoperatorias asociadas a la anastomosis.

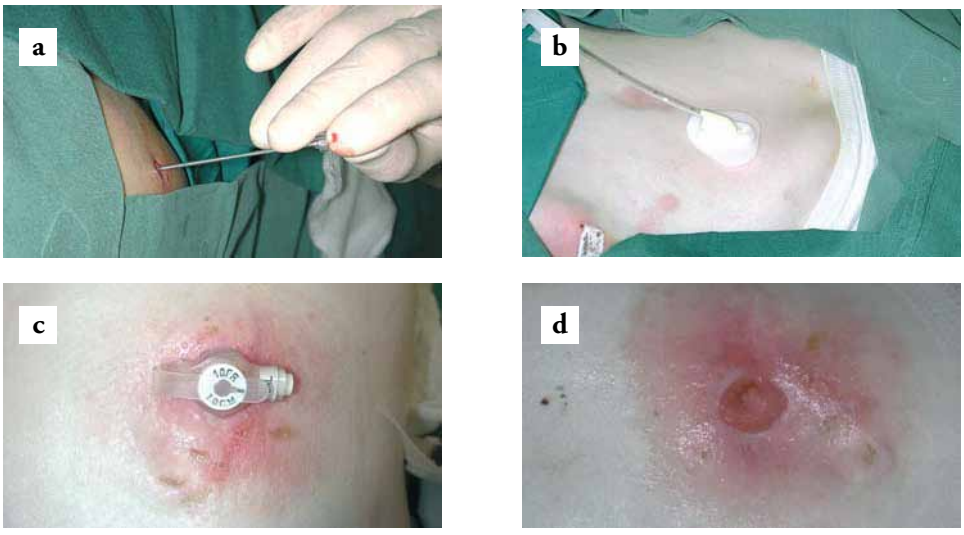


Fig 3.3-9. a) Inserción percutánea de una sonda de gastrostomía. **b)** La sonda de GEP después conectar una sonda de poliuretano a una placa de retención de silicona. **c)** Erosión cutánea alrededor de una gastrostomía, debida a las fugas del globo, después de cuatro meses. **d)** Prolapso de la mucosa gástrica en el lugar de la gastrostomía.

Técnicas para la colocación de una sonda de gastrostomía

Se han utilizado con éxito diferentes técnicas para la colocación de una sonda de gastrostomía en pacientes con EB. Se puede realizar una gastrostomía mediante técnicas abiertas, laparoscópicas o percutáneas (GEP); para esta última puede emplearse una técnica endoscópica o una no endoscópica. Debe realizarse una exploración radiográfica preoperatoria en busca de la presencia de reflujo gastroesofágico, pues éste podría empeorar después de la gastrostomía. También se realiza una monitorización del pH de 24 horas, teniendo mucho cuidado durante la colocación de la sonda [4]. Nosotros preferimos la gastrostomía abierta, para evitar la endoscopia, pero cuando es necesaria la dilatación del esófago, preferimos la GEP. La laparoscopia no tiene ninguna ventaja en niños con EB. Se coloca una sonda de gastrostomía de Stamm estándar, y nosotros usamos catéteres con balón. Cuando el trayecto de la gastrostomía ha cicatrizado y se mantiene sin problemas, se puede cambiar la sonda original por botones de gastrostomía de perfil bajo (Fig. 3.3-9). Algunos especialistas utilizan dispositivos de botón como opción principal [4]. A las 24 horas de la intervención se comienza la administración de agua y, posteriormente, se inicia la alimentación con alimentos ricos en nutrientes. El niño debe tener sus horas fijas para comer, y el resto de las calorías se le suministrarán por la sonda de gastrostomía. Debe evitarse la alimentación durante la noche en pacientes con reflujo gastroesofágico, debido al riesgo de broncoaspiración. Entre las complicaciones de este tratamiento se encuentran las lesiones yatrógenas orofaríngea y del esófago durante la inserción de una sonda de GEP, razón por la que nosotros preferimos la gastrostomía abierta.

Cuidados del estoma en las gastrostomías con sondas de botón

Estas son las recomendaciones dadas a los pacientes con gastrostomía:

- Colocar un apósito Mepilex alrededor del estoma, y cambiarlo dos veces al día.
- No colocar ningún otro apósito alrededor del estoma.
- Aplicar Prontosan Gel (que contienen hidroxietilcelulosa, glicerina, polihexanida y agua), una crema dermoprotectora, en la piel intacta adyacente al estoma, para evitar la formación de erosiones cuando se producen fugas.
- Limpiar la piel adyacente al estoma sólo con agua.
- En pacientes con EB, no se recomienda girar el botón diariamente, para evitar la formación de ampollas. En nuestra experiencia, es mejor no tocar el botón.
- Asegurarse de inflar el balón correctamente, para evitar fugas y que la sonda se mueva de su lugar; de lo contrario podría formarse tejido de granulación.
- Considerar la posibilidad de que se haya producido prolapso de la mucosa (Fig. 3.3-9d) cuando se sospecha la presencia de una cantidad excesiva de tejido de granulación, ya que ambos son muy similares.
- Si se produce prolapso de la mucosa, está recomendado realizar una exploración quirúrgica o colocar la sonda en otro lugar de la parte superior del abdomen.
- Se recomienda la extirpación quirúrgica del tejido de granulación.
- Se puede utilizar la pomada oftalmológica Maxitrol (dexametasona 0,1%, neomicina 0,35% (como sulfato), sulfato de polimixina B 6000 unidades/g) para controlar el tejido de granulación.
- Algunos autores han indicado que se presentan más dificultades para la cicatrización porque las sondas son de silastic (a causa de reacciones de hipersensibilidad y alérgicas), en lugar de látex, que afecta menos el proceso de cicatrización.
- Un error común cuando se producen fugas es cambiar la sonda por una más grande. Esto puede agravar el problema, ya que se ensancha el orificio por el que discurre la sonda, y ello podría empeorar las fugas. Lo mejor es retirar la sonda durante varias horas para que el agujero se reduzca en un 20% a un 30%, y a continuación colocar una sonda de tamaño más pequeño.
- Recortar una malla Acticoat de forma que en su centro quede un agujero, y humedecerla con agua antes de colocarla. Esta malla puede ayudar a reducir el tamaño del estoma.
- Las fugas se pueden deber a problemas de retraso del vaciamiento gástrico; cuando se sospecha esto, es conveniente que un gastroenterólogo valore al paciente.

Bibliografía

1. Azizkhan R, Stehr W, Cohen AP, et al (2006) Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. J Pediatr Surg 41:55–60

2. Azizkhan RG, Denyer JE, Mellerio JE, et al (2007) Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. Int J Dermatol 46:801–808
3. Ciccarelli AO, Rothaus KO, Carter DM, Lin AN (1995) Plastic and reconstructive surgery in epidermolysis bullosa: clinical experience with 110 procedures in 25 patients. Ann Plast Surg 35:254–261
4. Demirogullari B, Sonmez K, Turkyilmaz Z, et al (2001) Colon interposition for esophageal stenosis in a patient with epidermolysis bullosa. J Pediatr Surg 12:1861–1863
5. Feurle GE, Weidauer H, Baldauf G, Schulte-Braucks T, Anton-Lamprecht I (1984) Management of esophageal stenosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Gastroenterology 87:1376–1380
6. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2004) Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry. Am J Ophthalmol 138:254–262
7. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, et al (2005) Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry, 1986–2002. J Hand Surg (British and European Volume) 30B:14–22
8. Glicenstein J, Mariani D, Haddad R (2000) The hand in recessive epidermolysis bullosa. Hand Clinics 16:637–645
9. Gough MJ, Page RE (1979) Surgical correction of the hand in epidermolysis bullosa dystrophica. Hand 11:55–58
10. Greider JL Jr, Flatt AE (1983) Care of the hand in recessive epidermolysis bullosa. Plast Reconstr Surg 72:222–227
11. Greider JL Jr, Flatt AE (1988) Surgical restoration of the hand in epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 124:765–767
12. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM (1996) Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 134:872–879
13. Kljenak A (2003) Zagreb surgical reconstructive procedure (ZSRP) for hands affected by EB. In: Atherton D, Martinez AE, Mellerio JE (eds) Clinical management of children and adults with epidermolysis bullosa. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust and the Institute of Child Health. DebRA-UK, London, pp 51–52
14. Marin-Bertolin S, Amaya S, Valero JV, Neira Gimenez C, Marquina Vila P, Amorrortu- Velayos J (1999) Surgical management of hand contractures and pseudosyndactyly in dystrophic epidermolysis bullosa. Ann Plast Surg 43:555–559
15. Okada T, Sasaki F, Shimizu H, et al (2006) Effective esophageal balloon dilatation for esophageal stenosis due to epidermolysis bullosa. Eur J Pediatr Surg 16:115–119
16. Rodriguez-Baez N, Andersen JM (2003) Management of esophageal strictures in children. Curr Treat Options Gastroenterol 6:417–425
17. Siepe P, Roessing C, Safi A (2002) Dystrophic epidermolysis bullosa: surgical treatment of advanced hand deformities. Handchir Mikrochir Plast Chir 34:307–313
18. Smith P, Nizam M, Mullett F (1988) Epidermolysis bullosa. In: Buck-Gramcko D (ed) Congenital malformations of the hand and forearm. Churchill-Livingstone, London
19. Terrill PJ, Mayou BJ, Pemberton J (1992) Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Plast Surg 45:432–442
20. Vozdvishensky SI, Albanova VI (1993) Surgical treatment of contracture and syndactyly of children with epidermolysis bullosa. Br J Plast Surg 46:314–316

3.4. Refuerzo de la nutrición en niños con epidermólisis bullosa

Lesley Haynes

Introducción

Los tipos más graves de epidermólisis bullosa (EB) se han descrito como una «grave y rebelde desnutrición sin precedentes en la práctica clínica» [43]. Aunque en teoría esto continúa siendo cierto, en la actualidad existe mayor percepción de la importancia del refuerzo nutricional para el tratamiento de estos niños. Así, el dietista es un miembro importante del equipo interdisciplinar (EID), cuya experiencia colectiva es necesaria para lograr el tratamiento óptimo [23].

El mantenimiento activo del refuerzo nutricional tiene grandes probabilidades de optimizar aspectos como la resistencia a la infección, el crecimiento y la maduración sexual, la cicatrización de las heridas y la calidad de vida global. No obstante, los intentos de mejorar el estado nutritivo con frecuencia son saboteados por factores ajenos al control del dietista, como el cuidado inadecuado de la piel, la presencia de caries dentales y enfermedades periodontales, el reflujo gastroesofágico (RGE), la impactación fecal y la incontinencia por rebosamiento y los problemas psicológicos y psicosociales. Además, los padres de los niños gravemente enfermos priorizan inevitablemente los aspectos del cuidado del niño, y suelen conceder menor prioridad al cumplimiento de las recomendaciones dietéticas. El trabajo unido del EID podría minimizar estas dificultades pero, para ser realistas, incluso la intervención nutricional mejor coordinada consigue resultados escasos.

Deterioro nutritivo

El deterioro nutritivo es directamente proporcional a la gravedad de la EB y se produce sobre todo en los tipos generalizados de EB distrófica recesiva (EBDR) y EB juntural (EBJ) [4]. En estos pacientes, la afectación de múltiples sistemas afecta directa o indirectamente

al estado físico y afectivo del niño. Los lactantes y los niños de corta edad que padecen el subtipo de EB simple (EBS) de Dowling-Meara también experimentan con frecuencia dificultades para mantener un estado nutritivo satisfactorio. En cambio, en estos tipos de EB es posible que exista sobrepeso cuando las lesiones se limitan sobre todo a los pies, y fuerzan un estilo de vida predominantemente sedentario [23]. El deterioro nutritivo es resultado de:

- El estado hipercatabólico e inflamatorio, en el cual las lesiones cutáneas abiertas y la consiguiente pérdida de sangre y líquido seroso, el aumento del recambio proteínico, la pérdida de calor y la infección contribuyen en conjunto al aumento de las necesidades nutritivas. Como ocurre en el paciente con quemaduras térmicas, las necesidades de nutrientes son reflejo de la gravedad de las lesiones [18].
- El grado en el que las complicaciones bucales, orofaríngeas, esofágicas y otras gastrointestinales (GI) limitan la ingesta o afectan a la absorción. La impactación fecal, el estreñimiento crónico y el dolor al defecar son extremadamente comunes, y frecuentemente ocasionan apatía y anorexia secundaria [3,10].

La Figura 3.4-1 ilustra las interacciones entre causas y efectos del consumo nutricional inadecuado en la EB grave.

En general, el refuerzo nutricional tiene el objetivo de:

- Minimizar las carencias nutritivas.
- Aliviar las dificultades para la alimentación.
- Fomentar una composición corporal normal.
- Optimizar el crecimiento.
- Fomentar el desarrollo puberal.
- Optimizar la función intestinal.
- Optimizar el estado inmunitario.
- Optimizar la cicatrización.

Estos objetivos se deben modificar en el caso de la EBJ de Herlitz (EBJ-H), en vista de su pronóstico. En la Tabla 3.4-1 se resumen las complicaciones relacionadas con la nutrición en los distintos tipos de EB, y las intervenciones dietéticas necesarias en cada caso.

Se ha dicho que la denudación del epitelio intestinal produce alteraciones en la absorción de aminoácidos y otras sustancias nutritivas [15]. Algunos autores consideran que sólo se afecta el epitelio cilíndrico del tubo digestivo [33], mientras que otros creen que las anomalías se limitan al epitelio escamoso estratificado, es decir, a la piel, las mucosas, el esófago, los bronquios y el ano [32]. En la EBD se ha documentado enfermedad intestinal inflamatoria [39] y los resultados de la biopsia de la mucosa gastrointestinal han mostrado alteraciones inflamatorias que podrían deberse a una adhesión celular deficiente, cuyo resultado podría ser una alteración de la permeabilidad mucosa [35].

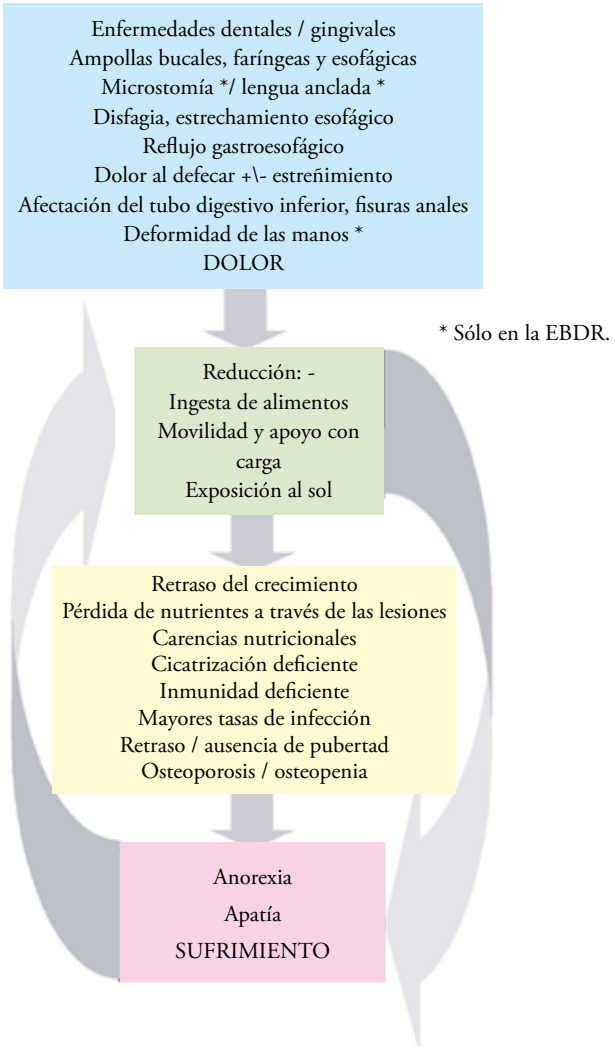


Fig. 3.4-1. Interacciones entre causas y efectos de un consumo nutritivo inadecuado en la EB grave *(reproducido con autorización de Blackwell Science).*

Algunas estenosis que se producen en el tercio superior del esófago pueden ser resultado en parte de traumatismos que ocasiona la comida ingerida, lo cual explica por qué muchos niños con EB prefieren comer sólo alimentos suaves o en forma de puré. Las estenosis de la porción distal del esófago pueden ser reflejo de daños ocasionados por el reflujo de ácidos gástricos [11], de modo que algunos médicos recomiendan una terapia profiláctica antirreflujo. Siempre que los signos y síntomas esofágicos indiquen la presencia de estenosis clínicamente importantes, está indicada una dilatación esofágica.

Tabla 3.4-1. Principales complicaciones e intervenciones nutricionales en los distintos tipos de EB
(reproducido con autorización de Blackwell Science)

Tipo de EB	Complicaciones que afectan al estado nutritivo	Intervenciones nutricionales
EB simple de Weber-Cockayne (EBS-WC)	Las lesiones, por lo general limitadas a los pies y las manos, pueden ser graves, especialmente cuando hace mucho calor, y con frecuencia limitan la movilidad. Defecación dolorosa frecuente ± estreñimiento.	Por la reducción de la movilidad y la actividad física, puede que sea necesario recomendar mantener o reducir el peso corporal. Ingesta de fibra (y líquidos) acorde a la edad.
EB simple de Dowling-Meara (EBS-DM)	Ampollas generalizadas que suelen después circunscribirse a las manos y los pies. Las dificultades para la alimentación son frecuentemente graves en la lactancia (especialmente por reflujo gastroesofágico [RGE]), pero generalmente se resuelven antes de la adolescencia. Defecación dolorosa frecuente ± estreñimiento.	Las mismas que en la EBDR (véase más adelante) durante los primeros años. Por la reducción de la movilidad y la actividad física, puede que sea necesario recomendar mantener o reducir el peso corporal. Consumo de fibra (y líquidos) acorde a la edad.
EB juntural de Herlitz (EBJ-H)	Lesiones recurrentes moderadas a graves. Odontalgia debida a la composición anómala de los dientes. Buen aumento de peso inicialmente, generalmente seguido de una profunda desnutrición; posible enteropatía pierdeproteínas. La analgesia con opioides con frecuencia exacerba el estreñimiento. Sepsis masiva y complicaciones respiratorias. Los que sobreviven a menudo presentan anemia intensa, con osteoporosis/ osteopenia secundaria a la inmovilidad, y posiblemente a la malabsorción.	Las mismas que en la EBDR (véase más adelante), pero como parte de un tratamiento paliativo destinado a mejorar la comodidad y la calidad de vida más que el estado nutritivo. No se recomienda habitualmente la colocación de una gastrostomía pues es muy posible que la cicatrización sea muy deficiente alrededor del sitio de entrada, y se produzcan lesiones cutáneas y salida del contenido gástrico. Las fórmulas dietéticas especializadas y las dietas de exclusión pueden ser útiles cuando se sospecha que existe una enteropatía pierdeproteínas.

EB juntural no de Herlitz (EBJ-nH)	Lesiones recurrentes leves a graves. Odontalgia debida a la composición anómala de los dientes. Posiblemente, enteropatía pierdeproteínas (EPP).	Con frecuencia se requiere refuerzo nutricional total, excepto en los casos leves. Se han utilizado experimentalmente fórmulas dietéticas especializadas y dietas de exclusión ante la sospecha de EPP.
EB juntural con atresia del píloro (EBJ-AP)	Lesiones leves a graves. AP. Con frecuencia es mortal en la lactancia, pero existen excepciones.	Como en la EBJ-H.
EB distrófica dominante (EBDD)	Por lo general, lesiones leves. Puede existir afectación bucal y esofágica. Las erosiones/fisuras anales pueden producir dolor y rechazo a la defecación, ± estreñimiento.	Por lo general no está indicada una intervención nutricional, que no sea el consumo de fibra (y líquidos) acorde a la edad.
EB distrófica recesiva (EBDR)	Cuando es grave, las lesiones recurrentes moderadas a graves cicatrizan deficientemente y se producen cicatrices y contracturas generalizadas. Las contracturas internas producen microstomía, disfagia y estenosis esofágicas. Las erosiones/ fisuras anales con frecuencia producen dolor y rechazo a la defecación, ± estreñimiento. Algunos pacientes llegan a presentar enfermedad intestinal inflamatoria/colitis. Anemia resistente al tratamiento. Osteoporosis/osteopenia en los pacientes con menos movilidad.	Con frecuencia se requiere refuerzo nutricional total, excepto en los casos leves. A menudo está indicada la dilatación esofágica ± alimentación por gastrostomía. Se han utilizado experimentalmente fórmulas dietéticas especializadas y dietas de exclusión en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria/colitis.

Se han documentado parámetros hematológicos y bioquímicos anómalos no sólo en pacientes que no reciben refuerzo nutricional [3, 8, 14, 27], sino también en aquellos que reciben refuerzo por vía oral y alimentación por gastrostomía [25]. Es posible que la razón de una respuesta pobre en los pacientes que reciben refuerzo nutricional sea el incumplimiento de las recomendaciones terapéuticas que, si se sospecha, debería investigarse. Las pautas terapéuticas se deben ajustar de modo que se minimicen los efectos colaterales indeseables, p. ej., las náuseas que produce el zinc y el estreñimiento causado por el hierro.

Necesidades nutritivas

Las necesidades nutritivas son difíciles de calcular debido a [24]:

- la naturaleza multisistémica, inflamatoria y la propensión a la infección propia de la enfermedad;
- la variabilidad en el tiempo de las necesidades nutritivas individuales del paciente como reflejo de la edad, la extensión de las lesiones cutáneas, la presencia de infección, la necesidad de una compensación del crecimiento, etc.;
- las dificultades asociadas a la estimación del aumento de peso deseable cuando la estatura está afectada por la inflamación crónica, el dolor, las contracturas articulares y la osteoporosis;
- las dificultades asociadas a la realización de ensayos clínicos en tan pocos pacientes.

La práctica actual en estos pacientes se basa en extrapolaciones realizadas a partir de la experiencia en el tratamiento de úlceras de decúbito y quemaduras térmicas. Sin embargo, no existen datos sólidos basados en la evidencia, ni siquiera en estos pacientes que tienen una piel normal. Como en las quemaduras, se considera que las necesidades nutritivas en la EB son reflejo de la gravedad de las lesiones [18]. Sin embargo, las megadosis de algunas sustancias nutritivas que se recomiendan en las quemaduras probablemente no sean recomendables a largo plazo. A pesar de los avances en materia de nutrición, pocos niños con EB experimentan mejoras asociadas de la cicatrización, lo cual es desalentador pero no inesperado, si se tienen en cuenta los defectos propios de la piel en la EB.

A pesar de ello, sería una equivocación considerar que la nutrición no repercute en los complejos acontecimientos que intervienen en el intento de reparación de los tejidos. Cuando se sospecha una carencia o desequilibrio de este tipo, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para optimizar el aporte nutricional. Son necesarias más investigaciones para identificar tanto las condiciones clínicas como las dosis de micronutrientes individuales que fomentan activamente o aceleran la cicatrización [37, 44]. En el mercado existen fórmulas «inmunoenriquecidas» destinadas a los adultos, que contienen

nutrientes como arginina, glutamina y ácidos grasos esenciales, las cuales estimulan la cicatrización, optimizan el estado inmunitario y repercuten de forma positiva en las enfermedades inflamatorias [40]. Si bien serían extremadamente provechosas en la EB, aún no se ha probado su eficacia.

A la hora de establecer una nutrición adecuada para optimizar tanto el crecimiento como la cicatrización, la mejor práctica establecida comprende en la actualidad tres aspectos:

- La evaluación de los factores que afectan a la ingesta de nutrientes mediante un sistema de puntuación como THINC (del inglés *Tool to Help Identify Nutritional Compromise*, 'herramienta para ayudar a identificar el deterioro nutritivo'). Esta herramienta revela cuándo el niño con EB tiene un riesgo real o potencial de deterioro nutritivo y debe ser utilizada por el dietista o el profesional sanitario que supervisa la atención del niño, en cooperación con los demás profesionales que intervienen en su atención. La THINC debería ayudar, no reemplazar, al criterio clínico y ser utilizada en correspondencia con la *Guía de práctica clínica de refuerzo nutricional en lactantes y niños con EB* [24]. La puntuación de THINC califica tres aspectos principales del estado del niño: el peso y la talla, el estado digestivo y el estado dermatológico. La puntuación total máxima posible es de 100, y cuanto mayor es ésta, mayor es la probabilidad de deterioro nutritivo. Los algoritmos clínicos ilustran las posibles pautas terapéuticas según las puntaciones obtenidas en cada caso.
- La comparación entre la ingesta de nutrientes de estos niños con la de niños sanos de su misma edad/edad por talla y sexo, añadiendo un factor que tenga en cuenta el aumento de la necesidad de ciertos nutrientes [8, 23]. Mediante una fórmula se estiman las necesidades energéticas, utilizando un cálculo basado en el peso para la edad por la talla y otros factores: presencia de ampollas, sepsis y necesidades de crecimiento compensatorio [8]. El cálculo proporciona una cifra básica, pero la determinación de la afectación cutánea es subjetiva y la fórmula de cálculo es un tanto compleja:

Peso (kg) × (kcal/kg para la edad por la talla) × [1 + (la suma de 3 factores adicionales)]

Factores adicionales:

1. Índice de ampollas por superficie corporal (SC):
   20% de la SC = 0,19; 40% de la SC = 0,5; 100% de la SC = 0,95
2. Sepsis: leve = 0,2; moderada = 0,4; grave = 0,8
3. Crecimiento compensatorio: 0,1-0,2

Ejemplo: niño de 6 años; peso 13 kg; edad por talla (percentil 25) =
= 4,7 años; 20% de la SC con ampollas; sepsis leve; retraso del desarrollo.

Aplicación de la fórmula: 13 × 90 × [1 + 0,19 + 0,2 + 0,2] = 1860 kcal = 143 kcal/kg.

Con un método más simple, basado en la edad cronológica y los valores dietéticos de referencia del Reino Unido (*UK Dietary Reference Values*) [2], se pueden lograr aumentos de peso suministrando el 100%-150% de las necesidades medias estimadas (EAR, del inglés *estimated average requirement*) de energía. Utilizando el ejemplo anterior, la estimación de las necesidades energéticas quedaría:

100%-150% de las necesidades energéticas para la edad cronológica =
= 1810–2715 kcal/día = 139–209 kcal/(kg/día) (promedio de 174 kcal/kg).

Incluso el extremo inferior de este intervalo probablemente proporciona un consumo considerablemente superior al que el niño está acostumbrado; por tanto, es recomendable comenzar por éste y monitorizar el aumento de peso, elevando las kcal/kg hasta que se logre un aumento sostenido de peso.

Las necesidades de proteínas deben basarse en el 115%-200% de proteínas de la ingesta nutricional de referencia del Reino Unido (RNI; del inglés *reference nutrient intake*), según la edad cronológica.

Utilizando el ejemplo anterior, sería:

22,7–39,4 g proteínas/día = 1,7–3 g/(kg/día). Los niños con lesiones extensas o infectadas necesitarán una ingesta correspondiente al extremo superior del intervalo.

- Evaluación de los parámetros bioquímicos y hematológicos [23, 25], aunque la interpretación de los resultados es difícil por el efecto de la respuesta inflamatoria de fase aguda. A pesar de ello, deben monitorizarse ciertos parámetros. En la Tabla 3.4-2 se ofrece una lista de las investigaciones que deberían realizarse de forma habitual y los intervalos sugeridos para la toma de muestras. La frecuencia de las muestras depende de la gravedad de la enfermedad y de la necesidad de valorar una intervención, como el refuerzo con algún nutriente específico o la colocación de una sonda de gastrostomía.

Valoración de la calidad del crecimiento

La determinación de la velocidad del aumento del peso y la talla son los recursos más prácticos para valorar el crecimiento, por lo que deberá realizarse cada 3-6 meses, con más frecuencia en lactantes y niños muy pequeños. En los niños menores de 2 años se debe medir el perímetro cefálico y comprobar los valores con las curvas de crecimiento aprobadas en el país [17]. Aunque el objetivo es que el niño crezca conforme a sus posibilidades genéticas y étnicas, el crecimiento longitudinal en particular a menudo es deficiente en

Tabla 3.4-2. Investigaciones bioquímicas y hematológicas en niños con EB: propuesta de investigaciones y de frecuencia para la toma de muestras (reproducido con autorización de *Blackwell Science*)

Cada 6-12 meses	**Una vez al año**	**1-2 veces al año**
Urea y electrólitos	Vitamina B1	Vitamina E
Creatinina	Carnitina	
Fosfato cálcico (± vitamina D3)	Vitamina B12	Vitamina A
Proteínas totales, albúmina	Folatos	
Fosfatasa alcalina		
Zinc, selenio		
Hierro sérico, ferritina, hemograma completo		
Eritrocitos hipocrómicos		
Receptores de transferrina		
Volumen corpuscular medio (VCM)		
Reticulocitos, folato en los eritrocitos		
Velocidad de sedimentación globular (VSG)		
Protoporfirina eritrocitaria libre (PEL)		

Nota: Lo anterior constituye una guía. La frecuencia de la obtención de las muestras depende de la gravedad de la enfermedad de cada paciente y de la necesidad de valorar una intervención.

los niños gravemente afectados por la EB. Se considera que la inflamación crónica y las citocinas proinflamatorias tienen cierta responsabilidad en ello, aunque el mecanismo no está claro. Se ha propuesto que los niños con EBDR pesan al nacer bastante menos que los niños sanos, y que la afectación del crecimiento comienza en la etapa fetal [16]. Así, aunque es útil comprobar las curvas de crecimiento, las estimaciones siempre deben considerarse en el contexto de la gravedad de la enfermedad y los objetivos se deben ajustar en consecuencia.

Las dolorosas contracturas fijas en flexión alrededor de las articulaciones y la osteoporosis que se producen en los niños gravemente enfermos hacen difícil o imposible medir la talla.

Podría ser más práctico utilizar un estadímetro para decúbito supino o la medición segmentaria [41]. El índice de masa corporal (IMC), o sea el peso (en kilogramos) dividido por la talla (en metros) al cuadrado, proporciona una idea sobre el peso relativo para la talla, pero no distingue entre tejido magro y grasa, y no se utiliza habitualmente (véase Optimización del crecimiento y la movilidad, Calcio y vitamina D, Osteoporosis y osteopenia).

Refuerzo de la nutrición en lactantes con EB

Es posible que las lesiones graves, especialmente cuando existe sepsis, aumenten las necesidades nutritivas [27]. Las necesidades energéticas varían entre 130 y 180 kcal/(kg/24 h) (115% a 150% de las necesidades medias estimadas o EAR), y pueden ser de hasta 225 kcal/kg. Las necesidades de proteínas oscilan entre 2,5 y 4 g/kg (115% a 200% del RNI) y las de líquidos entre 150 y 200 ml/kg. Las ampollas extensas provocan pérdida de líquidos y pueden requerir proporcionalmente mayores volúmenes de nutrientes.

La lactancia materna debe fomentarse por los muchos beneficios que confiere [1]. Sin embargo, la estimulación del reflejo de hociqueo puede causar lesiones faciales o exacerbarlas, y la succión puede conducir a la formación de ampollas en la boca, la lengua y las encías. A los lactantes se les debe permitir mamar a demanda, y para reducir la fricción se puede aplicar vaselina filante en los labios y el pezón. Cuando la ingesta satisfactoria de alimentos se afecta a causa del dolor (bucal y general), el RGE y el estreñimiento, se convierte en un problema que debe atenderse rápidamente y las dosis de los fármacos se deben recalcular de forma periódica conforme al peso.

Excepto en los casos leves, la leche materna sola no suele ser suficiente para satisfacer las mayores necesidades nutritivas de estos niños. Debe entonces proporcionarse un alimento con mayor concentración de nutrientes (idealmente junto a la lactancia materna, ya sea directamente de la mama o en leche extraída), lo cual se puede lograr de varias maneras [23]:

- Enriqueciendo la leche materna extraída (LME) con una fórmula para lactantes patentada, a base de suero lácteo en polvo, en una concentración de 5 g/100 ml.
- Reconstituyendo la fórmula dietética de suero lácteo en polvo a una concentración superior a la normal (p. ej., 15% en lugar del habitual 13%).
- Añadiendo un polímero de glucosa como Maxijul (Scientific Hospital Supplies International) en 2-5 g por cada 100 ml, para incrementar aún más el contenido energético y llegar a un contenido total de hidratos de carbono de 10-12 g/100 ml en la fórmula.
- Agregando una emulsión lipídica, como Calogen o Liquigen (SHS International) en incrementos del 1%, para obtener una concentración total de lípidos del 5%-6% (es decir, 5-6 g de grasa por 100 ml de fórmula), cuando la función intestinal es normal. En general, es preferible una emulsión de lípidos de cadena larga (Calogen) a los de cadena media (Liquigen), por su menor efecto osmótico y porque son fuente de ácidos grasos esenciales.

Se debe tener cuidado al modificar las fórmulas, pues pueden producirse diarreas con una carga osmótica de agua de más de 500 mOsm/kg. Las formulaciones concentradas listas

para usar, como Infatrini (Nutricia) o SMA High Energy Formula (Wyeth) constituyen alternativas para modificar la LME o la leche maternizada. Productos como Nutrini o Nutrini Energy (Nutricia) son adecuados para lactantes mayores de 1 año o de 8 kg. Es esencial realizar una revisión periódica del peso y de la calidad de la alimentación.

Para evitar que el pezón se adhiera a los labios del lactante y se produzcan daños al retirarlo, antes de dar de mamar éste se debe humedecer con agua hervida fría, fórmula dietética o vaselina filante. Cuando las lesiones bucales dolorosas hagan que el niño no desee mamar, se puede aplicar un gel analgésico bucal apropiado para la edad (en el pezón o en la boca). Es extremadamente útil usar un biberón especial diseñado para niños con labio leporino o paladar hendido, como el biberón Haberman (Athrodax Healthcare International). La forma de este biberón reduce al mínimo los traumatismos en los bordes de la encía, y su válvula interna y su largo cuerpo permiten que el cuidador pueda controlar el flujo de alimento, de modo que incluso una succión débil proporcionará un flujo suficiente de leche. A los cuidadores se les debe advertir de no apretar el cuerpo del biberón con mucha fuerza, para que los alimentos no caigan en la parte posterior de la garganta del niño, pues se estimula el reflejo nauseoso o se puede causar una broncoaspiración de los alimentos. Si no se dispone de un biberón de este tipo, se puede ampliar el agujero del biberón convencional con una aguja estéril. Cuando los lactantes no pueden succionar el pezón, se les puede alimentar con una cuchara o un gotero. Habitualmente no se colocan sondas nasogástricas (véase Alimentación por sonda nasogástrica [NG] y gastrostomía).

Las necesidades de vitaminas en los lactantes que reciben leche materna o leche maternizada sin enriquecer no suelen ser superiores a las normales. Sin embargo, en caso de duda, se puede administrar un complemento multivitamínico apropiado para la edad, siempre que la ingesta total (sobre todo de vitamina A) no exceda los límites máximos de toxicidad recomendados [2]. Aunque no se han determinado con exactitud las necesidades nutritivas de los niños pequeños que padecen EB, la «suposición más acertada» implica que cuanto mayor es la gravedad de la enfermedad, mayores son las cantidades de todas las vitaminas necesarias [14, 23], especialmente de vitamina C, de importancia reconocida para mejorar la absorción de hierro [34] y para la síntesis de colágeno [28]. La administración del 150%-200% de la RNI asegura que el consumo se mantenga dentro de los límites de toxicidad recomendados.

Al aumentar la concentración de los alimentos, se aumentan las cantidades de todas las vitaminas, posiblemente hasta casi un 150% de la RNI cuando se consumen grandes volúmenes. Cuando existan dudas sobre la suficiencia de la ingesta y cuando las lesiones cutáneas sean considerables, se debe prescribir un preparado integral, como Ketovite líquido o en comprimidos (Paines & Byrne). Los comprimidos Ketovite se pueden triturar,

mezclar con una pequeña cantidad de alimento o agua y administrar con una jeringuilla o una cuchara. Si no es posible, se puede utilizar un preparado vitamínico líquido, en forma de gotas, como Abidec (Chefaro), aunque proporciona una gama incompleta de vitaminas A, B1, B2, B6, niacina, C y D. Cuando se considere administrar vitamina D, se debe recordar que los extensos apósitos suelen impedir en gran medida la exposición solar. En caso de hemorragias importantes, se deben evaluar las reservas de hierro y zinc y complementarlos si fuera necesario (véase Hierro y anemia y Zinc).

A los niños pequeños con EB se les puede ofrecer alimentos sólidos, en el mismo momento y en la misma forma en que se administran a los niños pequeños sanos, con excepción de los alimentos duros y abrasivos. A menudo, los niños pequeños suelen aceptar nuevos alimentos muy lentamente, así que se debe tranquilizar a los padres para que permitan que el niño avance a su propio ritmo. Se debería utilizar una cuchara de plástico poco profunda (no quebradiza), con bordes redondeados, y los niños pequeños que tengan la boca muy frágil se pueden alimentar con mayor confianza directamente de las yemas de los dedos de los padres o se les puede dar trozos de comida blanda, por ejemplo, de una zanahoria o una patata cocida.

La reticencia a probar nuevos alimentos es a menudo el legado de un RGE anterior (o actual) mal controlado [30] o de una boca muy frágil y dolorosa. La presencia de cicatrices y de una lengua anclada puede hacer que la deglución no sea coordinada, y que exista riesgo de broncoaspiración [13]. Los alimentos para destete, formados por grumos suaves en una base líquida, son difíciles de controlar en la boca, y pueden causar angustia y en consecuencia náuseas y asfixia, lo cual refuerza asociaciones negativas con la alimentación. A los padres se les debe aconsejar cómo aumentar las proteínas de la dieta y el contenido energético sin aumentar el volumen (véase *Nutrition for babies with epidermolysis bullosa*, publicación de DEBRA UK). La experiencia de un logopeda pediátrico es muy valiosa para fomentar la confianza con las distintas texturas de los alimentos.

Sobre la base de la experiencia de nuestro servicio clínico en el Hospital Pediátrico de Great Ormond Street, el refuerzo nutricional por desgracia parece tener poca o ninguna repercusión sobre la EBJ-H. Por ello, son inútiles intervenciones como la colocación de una sonda de gastrostomía, que probablemente solo sobrecarga a los padres. Cualquier intervención nutricional en un lactante o niño pequeño con EBJ-H debe ser parte de los cuidados paliativos para mejorar la calidad vida, más que para prolongar la propia vida [50]. Las diarreas prolongadas a menudo son características en la EBJ-H, y se ha sugerido que son resultado de una carencia de integrina intestinal [26]. La sustitución de triglicéridos de cadena larga (TCL) por triglicéridos de cadena media (TCM) en la dieta puede aliviar esta situación, gracias a su metabolismo a través de la vena porta y no a través del sistema linfático, pero este método continúa siendo experimental.

Valoración dietética

La valoración dietética debe ser una investigación integral y sensible para que pueda proporcionar resultados auténticos. En las Directrices para la Práctica Clínica [24] se indican los puntos específicos que se deben abordar cuando se realiza una valoración dietética. Los niños de más edad con importantes complicaciones bucales y esofágicas rara vez mantienen un estado nutritivo aceptable con los alimentos habituales. Los alimentos líquidos suelen tener bajas concentraciones de todos los nutrientes, a menos que se consuman en grandes cantidades. Inicialmente el asesoramiento debería tener el objetivo de mejorar el valor nutritivo de los alimentos que el niño consume habitualmente (véase *Diet for Epidermolysis Bullosa – for Children over 1 Year*, publicación de DEBRA UK). Las modificaciones en la dieta tienen que ser viables y adecuadas a la dinámica individual de la familia. Lo más importante es conseguir una mayor ingesta proteica y energética, y mejorar la ingesta de vitaminas y minerales según indiquen la valoración dietética y los resultados de las pruebas analíticas. La leche a menudo ocupa un lugar destacado en la dieta de los niños con EB, por lo que el consumo de proteínas y calcio es en general aceptable (pero véase Calcio y vitamina D). Por el contrario, a los niños a los que no les gusta la leche y los que tienen dificultades para masticar y tragar carne siempre requieren refuerzo nutricional.

Siendo realistas, los niños gravemente enfermos dependen en gran medida de suplementos con múltiples nutrientes, como Build-up (Nestlé UK), Fresubin (Fresenius) y Fortisip (Nutricia). Los polímeros de glucosa, por ejemplo, Polycal (Cow & Gate), y las emulsiones lipídicas, como Calogen (Scientific Hospital Supplies International), son útiles si se necesita sólo un aumento energético. Los niños que consumen regularmente suplementos con múltiples nutrientes reciben de éstos cantidades adicionales de vitaminas, lo que debería tenerse en cuenta antes de recomendar la administración de nuevos suplementos. Excepto los niños que padecen la forma más leve de EB, todos los demás deben recibir vitaminas adicionales [3, 23] para alcanzar el 150%-200% del RNI para su edad (véase Vitaminas).

Los niños que mantienen una nutrición oral adecuada a menudo lo consiguen sólo gracias a los extraordinarios esfuerzos de sus padres, lo cual resulta cada vez más difícil de mantener. Es importante no establecer objetivos poco realistas, y se debe vigilar el efecto de la intervención recomendada, teniendo en cuenta un límite de tiempo acordado (p. ej., 2 a 3 meses). Si no se logra la mejora deseada, se deben considerar intervenciones como la dilatación del esófago o la colocación de una sonda de gastrostomía. Las gastrostomías endoscópicas percutáneas (GEP) en general no están indicadas debido a las fuerzas de cizallamiento que lesionan el esófago durante su colocación. Los dispositivos de botón, insertados como procedimiento primario, son generalmente bien tolerados, pero deben colocarse mediante laparotomía y no por vía endoscópica [21].

Optimización del crecimiento y la movilidad

La determinación de la velocidad de crecimiento óptima en niños con EB grave es difícil, y siempre debe considerarse en el contexto de la gravedad de la enfermedad de cada niño. El refuerzo nutricional por gastrostomía tiene ventajas claras en la EB, pero puede asociarse a un depósito central de grasa y a un crecimiento lineal deficiente. Las razones son multifactoriales e interrelacionadas, y probablemente se deban menos a la gastrostomía *per se* que a los trastornos en la producción de hormonas del crecimiento mediada por citocinas y al aumento de la producción de cortisol, propios de las enfermedades inflamatorias crónicas [45]. El niño cuyo percentil de peso está más de dos desviaciones por encima del adecuado para su talla, suele tener menos movilidad y mayor propensión a depender de una silla de ruedas. Es importante mantener un equilibrio entre la movilidad, el crecimiento y el estado nutritivo, ya que estos tres aspectos están interrelacionados y son interdependientes. La falta de carga del peso y la dependencia de una silla de ruedas aumentan la osteopenia que con frecuencia se observa en los niños con EBDR y EBJ [12]. La mayor propensión al dolor de origen óseo y a las fracturas conduce a una mayor inmovilidad. Por otro lado, los niños con desnutrición tienen dificultades para llegar a la pubertad y, por ello, de llegar a beneficiarse del efecto protector de las hormonas sobre la salud ósea.

Hierro y anemia

El grado de anemia se corresponde con la gravedad de la EB. Quienes padecen EBDR o EBJ experimentan hemorragias continuas por las lesiones cutáneas, el tubo digestivo alto y posiblemente también en el intestino grueso (especialmente cuando existen fisuras anales). La anemia resultante es generalmente microcítica e hipocroma, y se considera relacionada con la denominada *anemia de las enfermedades crónicas* [4, 19]. En la EB grave la inflamación concomitante hace que sea difícil interpretar las pruebas analíticas de las reservas de hierro. Sin embargo, cuando disminuye la hemoglobina, el volumen corpuscular medio (VCM) y la concentración de ferritina y aumenta la capacidad total de fijación del hierro (CTFH), la administración de suplementos de hierro por lo general se realiza por vía enteral. Es preferible un preparado líquido (p. ej., Sytron, Link, Horsham, Reino Unido), y constituye una guía útil una dosis de 1 ml/kg de peso corporal (5 a 6 mg de hierro/kg) (hasta aproximadamente los 30 kg). Los suplementos de hierro se asocian a menudo a irritación gástrica y estreñimiento. En consecuencia, el cumplimiento terapéutico es pobre a menos que se adopten medidas adecuadas (preparados alternativos, administración de emolientes, etc.). En la Tabla 3.4-2 se muestran los parámetros relacionados con el hierro analizados habitualmente.

Todavía se discute sobre las ventajas de la administración diaria [20] frente a la administración semanal de hierro [7]. El último punto de vista se basa en la hipótesis de que en

las células intestinales se produce un «bloqueo» mucoso y luego éstas no pueden absorber las dosis terapéuticas diarias de hierro hasta que se renueven por recambio celular en intervalos de unos 3 días. En la práctica, los medicamentos prescritos en tomas periódicas, pero no diarias, suelen olvidarse, por lo que es más seguro prescribir la administración diaria. Las reacciones adversas se pueden aliviar dividiendo la dosis diaria en dos tomas, aumentando el consumo de fibra y prescribiendo laxantes apropiados o emolientes [23]. Para mejorar la absorción de hierro, puede tomarse al mismo tiempo algún alimento rico en vitamina C (grosellas negras o zumo de naranja), siempre que no irrite la mucosa bucal.

Parece que no existe acuerdo acerca de la administración conjunta o por separado de los suplementos de hierro y de zinc [48]. Estos dos micronutrientes pueden interactuar y ocasionar que disminuya la absorción de ambos. En un estudio de revisión se llegó a la conclusión de que, si bien en algunos ensayos se ha demostrado que el aporte conjunto de hierro y zinc tiene un menor efecto sobre los parámetros bioquímicos y funcionales que el aporte suplementario de cada uno de estos minerales por separado, no existen pruebas sólidas para desaconsejar la administración conjunta de estos minerales [46]. Independientemente del tratamiento que se adopte, es importante asegurarse de que se sigan las orientaciones médicas. Si se demuestra que el esquema de tratamiento no es viable o que la respuesta fisiológica es mala, se procederá a realizar las modificaciones oportunas de la pauta de tratamiento.

Zinc

El zinc es un cofactor esencial para más de 200 enzimas, y es de importancia vital en el crecimiento, la cicatrización de heridas, la función inmunitaria y la estabilidad de la membrana celular, donde sus propiedades antioxidantes son esenciales [29, 36]. Sin embargo, el grado de refuerzo deseable no está claro [44] y probablemente son innecesarios consumos de más del 200% del RNI, pues las mejoras de la cicatrización suelen producirse sólo en los estados carenciales. Y más importante aún, se ha documentado que la ingesta excesiva afecta a la respuesta inmunitaria en los adultos [9] y puede interferir con la absorción de hierro y cobre [47]. Las náuseas y los vómitos son efectos secundarios frecuentes de los suplementos de zinc y son razones frecuentes del incumplimiento del tratamiento. Las pastillas de zinc para chupar suelen ser mejor toleradas (p. ej., Holland & Barratt, 23 mg de zinc por pastilla). Éstas se disuelven lentamente en la boca, pero a muchos niños les resulta desagradable la característica «sensación de tiza en la boca», además de que su textura ligeramente áspera puede irritar la frágil mucosa bucal. Es conveniente obtener una determinación de la concentración basal de zinc en plasma, aunque la interpretación de los resultados puede verse complicada por factores como una albúmina plasmática baja, que hace que se obtengan resultados falsamente bajos de la concentración de zinc. En este caso, no está indicado el refuerzo con zinc solamente, sino que debería aumentarse también la ingesta de proteínas y alimentos energéticos. Es preferible un suplemento

líquido, como por ejemplo 5-10 ml de solución de sulfato de zinc (30 mg de zinc en 5 ml) o un preparado comercial, como 1/2-1 comprimido efervescente de Solvazinc (Cortecs) (45 mg de zinc por comprimido). Para optimizar la absorción y minimizar las náuseas secundarias, debe fraccionarse la dosis diaria en dos tomas. Parecería razonable recomendar la administración de los suplementos de zinc, si no en días alternos con respecto a la administración de hierro, al menos en momentos diferentes del día, aunque ningún estudio ha demostrado claramente las ventajas de cualquiera de las dos pautas (véase Hierro y anemia).

Selenio y carnitina

Un pequeño número de niños con EBDR grave han presentado miocardiopatía dilatada (MCD) mortal, que se considera asociada a deficiencia de selenio y carnitina [31]. Sin embargo, estos niños presentaban también desnutrición crónica, por lo que la causa de su miocardiopatía puede haber sido multifactorial. Un estudio más reciente [38] apoya la hipótesis de que el selenio y la carnitina están implicados en el desarrollo de la MCD. Se ha establecido una asociación entre la administración simultánea de amitriptilina (para el alivio del dolor crónico) y cisaprida (contra el RGE y la estasis gástrica) y el desarrollo de MCD en la EB, ya que ambos fármacos son potencialmente cardiotóxicos [42]. Los autores afirman que es improbable que la causa de la MCD fuera la carencia nutritiva, pues los casos documentados estaban bajo estrecha supervisión nutricional. Sin embargo, es errónea la suposición de que la supervisión nutricional garantice automáticamente el cumplimiento de las prescripciones médicas de suplementos y medicamentos o su eficacia. De hecho, en el caso descrito, el paciente estaba extremadamente desnutrido y todos los aspectos del cuidado por parte de los padres eran insuficientes. La desnutrición global podría ser un factor que contribuye al desarrollo de MCD [5]. A falta de nuevos datos, sería aconsejable monitorizar las reservas de selenio y carnitina en todos los niños con EB cuya nutrición esté afectada o que dependan de un refuerzo nutricional (p. ej., en alimentación por gastrostomía). Cuando existen pruebas bioquímicas de carencias nutricionales, debería establecerse la administración del nutriente deficitario y controlarlo periódicamente. Los suplementos de selenio que también contienen vitamina A sólo deben administrarse si la ingesta de vitamina A proveniente de otras fuentes no es considerable. En el Reino Unido el selenio puro se comercializa actualmente sólo en comprimidos de 50 mcg. La carnitina se administra en una solución Carnitor Paediatric (Shire), en dosis de 50-100 mg/kg al día.

Calcio y vitamina D, osteoporosis y osteopenia

Los niños que padecen las formas más graves de EB presentan osteopenia y tienen riesgo de mineralización ósea anómala y de fracturas. Se cree que ello se debe a factores como la nutrición

deficiente, el retraso de la pubertad, la reducción de la movilidad y de los ejercicios con carga y la exposición insuficiente a la luz solar. Aunque los niños con EB que reciben alimentación enteral a través de una gastrostomía obtienen en teoría el calcio que necesitan, las elevadas concentraciones de citocinas secundarias a la infección o la inflamación crónicas pueden afectar negativamente al recambio óseo, así como las complicaciones digestivas pueden dificultar la absorción. El control actual comprende la determinación de la masa ósea mediante radioabsorciometría de doble energía (DEXA), la determinación bioquímica de calcio y vitamina D y la administración de bisfosfonatos con una combinación de calcio y vitamina D [12]. El CACIT D3 (Procter & Gamble) es un preparado granulado efervescente que contiene 500 mg de calcio y 11 mcg de colecalciferol, y es preferible a los comprimidos masticables.

Alimentación por sonda nasogástrica (NG) y gastrostomía

No se deben colocar sondas nasogástricas (NG) de forma habitual. Aunque se tenga mucho cuidado, pueden ocasionar traumatismos y son difíciles de fijar (sólo son adecuados vendajes no adhesivos como Tubifast [Seton Scholl; Oldham, Reino Unido], que se enrolla alrededor de la sonsa hasta que entra en las fosas nasales). Otra alternativa es utilizar esparadrapo de silicona que se recomienda para pieles frágiles. La fricción interna y las cicatrices que produce el tubo pueden dificultar la alimentación por vía oral. Se cree que las molestias resultantes se asocian a la posterior aversión a la comida y a una mayor tendencia a presentar estenosis esofágica. Sin embargo, su uso temporal sería inevitable en niños pequeños que no toman volúmenes suficientes de alimentos por vía oral y cuando tienen la boca excesivamente traumatizada por la succión. Puede utilizarse como medida provisional en niños con EBDR o EBJ no Herlitz, que se consideran candidatos a una gastrostomía, pero que necesitan –o cuyos cuidadores necesitan– pruebas de los efectos de la mejoría de la nutrición, antes de consentir a la cirugía. Un período de 6 a 8 semanas con alimentación por sonda NG debería ser suficiente para ello. Otra indicación para la alimentación por sonda NG a corto plazo sería en la EBDR, cuando las intervenciones odontológicas de gran alcance ocasionan considerables ampollas bucales y faríngeas. Este tipo de intervenciones puede impedir una ingesta aceptable durante varios días. Ya que estas técnicas se realizan con anestesia general, se puede colocar la sonda nasogástrica en el quirófano, así el niño se alimentaría por ella hasta que se pueda reanudar una alimentación suficiente por vía oral. Sea cual fuera la edad del paciente, la sonda debe ser lo más blanda y de un calibre tan estrecho como sea posible, y no debe cambiarse para cada alimentación, sino que se debe dejar *in situ.*

Aunque las dilataciones esofágicas seriadas pueden mejorar considerablemente la deglución [6], las continuas dificultades para masticar, el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el mantenimiento de una ingesta suficiente de fibra, hacen que merezca la pena considerar la colocación de una sonda de gastrostomía, si es posible antes de que el crecimiento del niño se deteriore notablemente. En un primer momento, algunos padres

ven esta recomendación como una señal de fracaso en la tarea de alimentar adecuadamente a sus hijos y solicitan más y más información sobre alternativas de refuerzo oral. El retraso en la colocación de la sonda sólo contribuiría a aumentar su estrés y frustración, y a engendrar mayores sentimientos de fracaso. Con la intervención precoz, el niño tiene más probabilidades de continuar con la alimentación oral, aunque en cantidades pequeñas y variables. Esto es importante no sólo por razones de tipo social, sino también a la espera del momento en que, después del estirón puberal, puedan ser capaces de alimentarse de forma suficiente por vía oral y se pueda retirar la gastrostomía [32].

Tras la inserción de la sonda de gastrostomía, es posible que los niños se muestren reacios a continuar con la alimentación oral, y prefieran depender en gran medida o totalmente de la alimentación por gastrostomía. Probablemente ello sea reflejo de la prolongada disposición negativa a la alimentación y del alivio de tener una vía alternativa para satisfacerla. Sin embargo, es posible que no se toleren bien los grandes volúmenes de alimentos necesarios para fomentar un crecimiento óptimo, tanto si se administran por la noche, durante el día o en una combinación de ambas formas. Para optimizar la tolerancia a los alimentos y fomentar la continuación de la alimentación por vía oral, es recomendable empezar con pequeños volúmenes, lo que puede significar apenas 200 a 250 ml de alimentos con 1,5 kcal/ml para un niño menor de 5 años, y 300 a 500 ml para un niño mayor. Generalmente, son apropiados alimentos con alta densidad de nutrientes que contengan diferentes fuentes de fibra, como Nutrini Multi Fibre, Nutrini Energy Multi Fibre (Nutricia) o Jevity Plus (Abbott); a los niños mayores de 3 años se les administran generalmente en la noche, mediante una bomba de alimentación enteral. Algunos niños requieren una combinación de alimentos por la bomba en las noches y en bolos durante el día. No es aconsejable darles alimentos en forma de puré a través de la gastrostomía, debido a la probabilidad de que ésta se obstruya y al peligro de proliferación microbiana. Volúmenes nocturnos de alimentos de más de 800-1000 ml se asocian a menudo a la necesidad de orinar durante la noche (lo que implica interrumpir el sueño del niño, y de uno de los padres cuando se requiera su ayuda), o a enuresis nocturna y en ocasiones, defecación. En primer lugar es importante establecer las prioridades de las familias, y discutir detalladamente los pros y los contras antes de la intervención quirúrgica. Aunque la colocación de una gastrostomía no es la panacea, sí es una importante herramienta del tratamiento y se deben explorar sus posibles beneficios.

Defecación dolorosa, con estreñimiento o sin él

El estreñimiento crónico (con frecuencia denominado de forma más precisa impactación fecal) con defecación dolorosa es una de las complicaciones más frecuentes, aunque subestimada, de todos los tipos de EB [10, 22]. Se debe tratar sin demora si se desea evitar el círculo vicioso de dolor, omisión consciente del reflejo gastrocólico y anorexia secundaria

(Fig. 3.4-1). A los niños pequeños se les deben dar más líquidos, en forma de agua o, si la rechazan, en cucharaditas de zumo de fruta fresca diluida en 100 ml de agua o zumos envasados para niños diluidos en igual volumen de agua. Se debe prescribir lactulosa, empezando con 2,5 ml a días alternos hasta llegar a 2,5 ml dos veces al día. A los 6 a 8 meses se debe introducir una fuente que contenga fibra, como Pediasure con fibra (Abbott) o Nutrini Fibre (Nutricia). A los 9 a 12 meses de edad es aconsejable introducir una fuente de fibra, tanto si el lactante está estreñido como si no lo está, ya que el estreñimiento es una complicación previsible de todos los tipos de EB, y además, un emoliente como la lactulosa o Movicol Pediátrico (Norgine), en los niños mayores de 2 años.

En el niño mayor, la incontinencia por rebosamiento se confunde a menudo con diarreas. Como resultado, los cuidadores suelen reducir o detener el uso de los laxantes prescritos, con lo cual inconscientemente empeoran la situación. Las lesiones bucales, la disfagia y la necesidad de alimentos con mayor densidad de nutrientes en menor volumen pueden contribuir a que el niño rechace la dieta convencional rica en fibras. Es importante aumentar el consumo de fibra, pero convendría introducir un alimento que contenga fibra (de preferencia uno basado en una fuente de varias fibras), por vía oral o por gastrostomía, pero sólo después de que se haya investigado la magnitud de la impactación fecal y ésta se haya tratado. Además de los alimentos mencionados anteriormente, entre estos productos se hallan también Fortisip MultiFibre (Nutricia), Jevity, Jevity Plus, Enrich (Abbott) y Nutrison Multifibre (Nutricia).

Una fuente de fibra pura, p. ej., Resource Benefiber (Novartis Medical Nutrition), es casi insípida y se diluye bien en agua, zumos y otros alimentos. Cuando el niño consiga tener una dieta suficientemente rica en fibra como para que la defecación sea cómoda, se puede eliminar la fuente de fibra. El uso de Resource Benefiber puede ser muy beneficioso para normalizar la consistencia de las heces y la frecuencia de la defecación, así como para que el paciente sienta seguridad y pierda el miedo a defecar. Empleando la fórmula estadounidense de: edad (años) + 5-10 g al día [49], un niño de 3 años requiere 8 a 13 g de fibra al día; se deben recomendar ingestas adecuadas de líquidos de forma simultánea. Antes de introducir Resource Benefiber, se debe valorar el grado de impactación fecal (p. ej., administrando tinción carmín) y ésta debe tratarse con el paciente hospitalizado, mediante una solución para preparación intestinal como Klean-Prep (Norgine) o con un laxante fuerte como Picolax (Ferring). Si no se da este paso, sobrevienen invariablemente dolor abdominal, RGE y vómitos, y peligra el cumplimiento terapéutico. A partir de entonces, generalmente se necesita un emoliente o un laxante a largo plazo.

Aspectos dentales

El aporte energético adecuado puede ser inalcanzable sin el consumo frecuente de hidratos de carbono fermentables, especialmente de sacarosa, que por desgracia, es muy propicia

para el desarrollo de caries dentales. Este aparente conflicto de intereses entre el dietista y el dentista puede ocasionar que se hagan recomendaciones contradictorias a los niños y sus cuidadores. Sin embargo, es posible llegar a un compromiso, por lo que se deben seguir los consejos de un dentista experimentado, con respecto al uso de un complemento de flúor, dentífricos con flúor y un colutorio para inhibir la formación de placa dental. Lo ideal sería limitar el consumo de dulces al final de las comidas y desaconsejar el consumo continuo de bebidas azucaradas fuera de las horas de la comida. Sin embargo, podría ser imposible en los niños gravemente enfermos que no tienen gastrostomía, pues son muy lentos para comer y beber, y los horarios de comida inevitablemente se unen unos con otros.

Bibliografía

1. Department of Health and Social Security Report on Health and Social Subjects No. 32: Present day practice in infant feeding (1988). The Stationery Office, London
2. Department of Health Report on Health and Social Subjects No. 41: Dietary references values for food energy and nutrients for the United Kingdom (1991). The Stationery Office, London
3. Allman S, Haynes L, MacKinnon P, Atherton DJ (1992) Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol 9:231–238
4. Atherton DJ, Mellerio JE, Denyer J (2006) Epidermolysis Bullosa. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds) Textbook of paediatric dermatology, 2nd edn. Blackwell Publishing, Oxford
5. Azevedo VMP, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR (2004) The impact of malnutrition on idiopathic dilated cardiomyopathy in children. J Pediatr (Rio J) 80:211–216
6. Azizkhan R, Stehr W, Cohen AP, et al (2006) Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. J Pediatr Surg 41:55–60
7. Beard JL (1998) Weekly iron intervention: the case for intermittent iron supplementation. Amer J Clin Nutr 68:209–212
8. Birge K (1995) Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. J Am Diet Assoc 95:575–579
9. Chandra RK (1984) Excessive intake of zinc impairs immune responses. JAMA 252:1443–1446
10. Clayden GS (1990) Dysphagia and constipation in epidermolysis bullosa. In: Priestley GC, Tidman MJ, Weiss JB, Eady RAJ (eds) Epidermolysis bullosa: a comprehensive review of classification, management and laboratory studies, dystrophic epidermolysis bullosa research Association (DebRA). Berkshire
11. Ergun GA, Lin AN, Dannenberg AJ, CarterDM(1992) Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. A study of 101 patients. Medicine (Baltimore) 71:121–127
12. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al (2006) Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 154:959–962
13. Field D, Garland M, Williams K (2003) Correlates of specific childhood feeding problems. J Paediatr Child Health 39:299–304
14. Fine JD, Tamura T, Johnson L (1989) Blood vitamin and trace metal levels in epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 125:374–379

15. Fine JD, McGuire J (1999) Altered nutrition and inherited epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore
16. Fox AT, Alderdice F, Atherton DJ (2003) Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? Ped Dermatol 20:303–306
17. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, PreeceMA(1995) Cross sectional stature and weight reference curves for the UK. Arch Dis Child 73:17–24
18. Gamelli RL (1988) Nutritional problems of the acute and chronic burn patient. Relevance to epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 124:756–759
19. Giardina PJ, Lin AN (1992) Hematologic problems in epidermolysis bullosa. In: Lin AN, CarterDM(eds) Epidermolysis bullosa: basic and clinical aspects. Springer, New York
20. Hallberg L (1998) Combating iron deficiency: daily administration of iron is far superior to weekly administration. Am J Clin Nutr 68:213–217
21. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM (1996) Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 134:872–879
22. Haynes L, Atherton DJ, Clayden G (1997) Constipation in epidermolysis bullosa: successful treatment with a liquid-fiber-containing formula. Ped Dermatol 5:393–396
23. Haynes L (2007) Epidermolysis bullosa. In: Shaw V, Lawson M (eds) Clinical paediatric dietetics, 3rd edn. Blackwell Science, Oxford
24. Haynes L (2007) Clinical practice guidelines for nutrition support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB) Great Ormond Street Hospital 2007
25. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L (2004) Vitamin and trace levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. JEADV 18:649–653
26. Lachaux A, Bouvier R, Loras-Duclaux I, Chappuis JP, Meneguzzi G, Ortonne JP (1999) Isolated deficient alpha6 beta4 integrin expression in the gut associated with intractable diarrhea. J Ped Gastr Nutr 29:395–401
27. Lechner-Gruskay D, Honig PJ, Pereira G, McKinney S (1988) Nutritional and metabolic profile of children with epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol 5:22–27
28. Levene CI, Bates CJ (1975) Ascorbic acid and collagen synthesis in cultured fibroblasts. Ann NY Acad Sci 258:288–305
29. MaloneAM(2000) Supplemental zinc in wound healing: is it beneficial? Nutr Clin Prac 15:253–256
30. Mathisen B, Worral L, Masel J, Wall C, Shepherd RW (1999) Feeding problems in infants with gastro-oesophageal reflux disease: a controlled study. J Paediatr Child Health 35:163–169
31. Melville C, Atherton D, Burch M, Cohn A, Sullivan I (1996) Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 135:603–606
32. Orlando RC, Bozymski EM, Briggaman RA, Bream CA (1974) Epidermolysis bullosa: gastrointestinal manifestations. Ann Int Med 81:203–206
33. Sehgal VN, Rege VL, Ghosh SK, Kamat SM (1977) Dystrophic epidermolysis bullosa. Interesting gastrointestinal manifestations. Br J Dermatol 96:389–391
34. Seshadri A, Shah A, Bhade S (1985) Haematological response of anaemic preschool children to ascorbic acid supplementation. Hum Nutr Appl Nutr 39A:151–154
35. Shah N, Freeman E, Martinez A, Mellerio J, Smith VV, Sebire NJ (2007) Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa. J Clin Pathol 60:843–844

36. Shankar AH, Prasad AS (1998) Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 68 [Suppl]:447S–463S
37. Shenkin A (2006) The key role of micronutrients. Clin Nutr 25:1–13
38. Sidwell RU, Yates R, Atherton D (2000) Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dis Child 83:59–63
39. Smith PK, Davidson GP, Moore L, et al (1993) Epidermolysis bullosa and severe ulcerative colitis in an infant. J Pediatr 122:600–603
40. Soriano LF, Lage Vazquez MA, Perez-Portabella Maristany C, Xandri Graupera JM, Wouters-Wessling W, Wagenaar L (2004) The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers. J Wound Care 13:319–322
41. Stewart L, McKaig N, Dunlop C, Daly H, Almond S (2006) Dietetic assessment and monitoring of children with special needs with faltering growth. British Dietetic Association Paediatric Group Professional Consensus Statement
42. Taibjee SM, Ramani P, Brown R, Moss C (2005) Lethal cardiomyopathy in epidermolysis bullosa associated with amitryptiline. Arch Dis Child 90:871–872
43. Tesi D, Lin AN (1992) Nutritional management of the epidermolysis bullosa patient. In: Lin AN, Carter DM (eds) Epidermolysis bullosa: basic and clinical aspects. Springer, New York
44. Thompson C, FurhmanMP(2005) Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. Nutr Clin Prac 20:331–347
45. Van den BergheG(2002) Dynamic neurodendocrine responses to critical illness. Front Neuroendocrinol 23:370–391
46. Walker CF, Kordas K, Stolzfus RJ, BlackRE (2005) Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. Am J Clin Nutr 82:5–12
47. Walpir RA (1998) Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr 67 [Suppl]:1054S–1060S
48. Whittaker P (1998) Iron and zinc interactions in humans. Am J Clin Nutr 68 [Suppl]:442S–446S
49. Williams CL, Bollella M, Wynder EL (1995)Anew recommendation for dietary fiber in childhood. Pediatr 96:985–988
50. Yan EG, Paris JJ, Ahluwalia J, Lane AT, Bruckner AL (2007) State-of-the-art. Treatment decision-making for patients with the Herlitz subtype of junctional epidermolysis bullosa. J Perinatol 27:307–311

3.5. Fisioterapia y epidermólisis bullosa

Margret Burger-Rafael

Los especialistas en fisioterapia y rehabilitación desempeñan una importante función en la valoración interdisciplinar y la asistencia de los pacientes con EB hereditaria, en primer lugar mediante la realización de pruebas para valorar las disminuciones del arco de movilidad, de la capacidad sensitivomotora y de la percepción de los pacientes. Sobre la base de esos resultados, es posible realizar intervenciones terapéuticas específicas para mejorar la funcionalidad y el bienestar del paciente.

Diagnóstico funcional

El desarrollo de habilidades motoras es un proceso progresivo. La avidez de un niño pequeño de agarrar o probar cosas nuevas supone la participación de todo el cuerpo. A medida que cambian las percepciones, también lo hacen el arco de movilidad y la habilidad manual adquirida [3].

La misión del diagnóstico consiste en explorar las posibilidades de los distintos enfoques de tratamiento para cada paciente. El principal problema que ocasiona la distrofia a los pacientes son las contracturas, las cuales producen daños secundarios a los músculos, los tendones y las articulaciones [2]. Como resultado de la enfermedad, se desarrolla una postura corporal típica, que contribuye a que la columna vertebral y las articulaciones del cuerpo adquieran desviaciones anómalas [1]. Este hecho puede constituir un serio problema en los subtipos más graves de EB, pues los movimientos de las manos y los dedos son especialmente importantes para los niños que asisten a la escuela primaria. También es importante recordar que si bien todos los dedos de los pies ayudan a caminar, se necesita el dedo gordo para mantener el equilibrio y el apoyo adecuados.

Sobre la base de las observaciones anteriores, ¿el diagnóstico de las posturas corporales y movimientos disfuncionales, ocasionados por el dolor, está influenciado también por factores psicológicos, como la ansiedad?

En este punto se deben mencionar los métodos sobreprotectores de algunos padres y cuidadores, lo cual también se aplica a los médicos y psicoterapeutas que necesitan aprender a superar sus propias ansiedades y preocupaciones. Una experiencia positiva con la movilidad refuerza la autoestima y la seguridad de los pacientes y les permite adquirir el coraje necesario para intentar cosas nuevas y para mejorar sus relaciones sociales, independientemente de su edad. Zapatos correctamente ajustados, materiales, juguetes y herramientas (p. ej., triciclos con asas gruesas) son ejemplos de artículos que, si son bien elegidos, pueden mejorar la funcionalidad del paciente. Otro ejemplo serían los niños con EBDR, en quienes existe un gran riesgo de desarrollar deformidades de la mano progresivamente restrictivas, y para los que el apoyo y mantenimiento de la movilidad de los dedos de la mano podría ser mayor si se les enseña a tocar un instrumento con teclado o a trabajar en un ordenador personal.

También vale la pena recordar que a menudo se subestiman las capacidades de los niños con EB más gravemente enfermos, debido a la presencia de un estado de nutrición deficiente y a las distrofias musculares, ya que ellos por lo general suelen parecer más pequeños y tener una edad mucho menor que su edad biológica real.

Otro de los objetivos del diagnóstico funcional es identificar la importancia del entorno del paciente (véase también el Cap. 4.2): ¿dónde viven (en una ciudad grande o en un pueblo pequeño?) y ¿qué tal es la situación familiar? ¿Existen riesgos de que el niño esté sobreprotegido por sus cuidadores y éstos no le permitan participar en actividades normales? Es el análisis y la documentación de todos estos factores sociales de la vida diaria lo que permite integrar a este niño en la sociedad [4].

Documentación: Este componente del diagnóstico es importante para la evaluación de la eficacia de la fisioterapia y las intervenciones de rehabilitación, pues no existen publicados datos suficientes sobre pacientes con EB.

Terapia

Fisioterapia

Terapias con ejercicios

La capacidad para moverse es fundamental para el bienestar general y la funcionalidad de los pacientes con EB. Por tanto, a los pacientes se les ofrecen programas de tratamiento con ejercicios de arco de movilidad activo, pasivo y asistido (Fig. 3.5-1). Se recomienda elegir adecuadamente las técnicas de manipulación, de modo que existan amplias zonas de prensión que no resulten mecánicamente muy estresantes para la piel. Además, el uso de un equipo de suspensión como

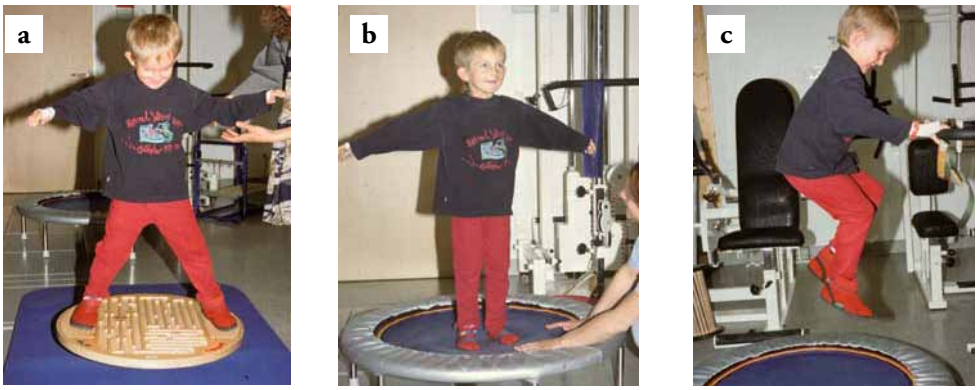


Figura. 3.5-1. **a)** Ejercicios de equilibrio. **b** y **c)** Uso de una cama elástica para ejercitar todo el cuerpo.

el «Schlingentisch» ha demostrado ser una buena opción. Como se ha mencionado antes, todo el material utilizado debe estar bien acolchado y recubierto.

Son aspectos de particular interés la fisioterapia de las articulaciones, la regeneración de los músculos y la resistencia, la mejora de la coordinación y el equilibrio, y la percepción de las habilidades sensitivomotoras. Un adecuado «curso de caminar» es especialmente importante. La técnica elegida debe cumplir los criterios anteriores y en cada terapia se deben tener en cuenta los parámetros ergonómicos y las instrucciones correspondientes.

Hidroterapia

Esta forma de terapia es especialmente adecuada para los pacientes con EB, y se basa en las propiedades físicas únicas del agua. La reducción del peso corporal y la facilidad de movimientos sin necesidad de esfuerzo, posibles cuando el cuerpo está sumergido en agua, resultan especialmente beneficiosos para estos pacientes. Sin embargo, existen aspectos problemáticos como las condiciones higiénicas de la unidad de hidroterapia, la temperatura del agua (p. ej., cuando el agua está muy caliente pueden formarse ampollas), y el tiempo que se necesita para los cambios de apósitos después de finalizar cada sesión de tratamiento.

Equinoterapia

Montar a caballo es conveniente y beneficioso, incluso para un paciente con EB, si se usan los materiales adecuados, una silla de montar blanda y un caballo pequeño. El objetivo, además de aprender a montar, es que el paciente utilice sus habilidades sensitivomotoras y desarrolle un contacto emocional con el animal (véase también Cap. 4.2).

Tratamiento con láser de baja potencia

En la actualidad estamos explorando una nueva modalidad de tratamiento complementario para algunos pacientes con EB: el tratamiento con láser de baja potencia. Gracias a esta baja potencia (p. ej., menos de 1 vatio) es posible descartar que ocurran efectos térmicos secundarios en la zona tratada. Entre las muchas hipótesis aún no demostradas que se han propuesto para explicar los efectos beneficiosos que se observan en algunos pacientes, se encuentra la de que podrían basarse en los efectos que produce en la respiración celular, a través de la fotosensibilidad de las mitocondrias, y de este modo mediante el incremento de la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP). Esto podría explicar la cicatrización rápida de ampollas y úlceras que hemos observado en algunos de nuestros pacientes con EB tratados con esta modalidad en particular. Los efectos analgésicos, cuando se observan, se logran posiblemente gracias a otros mecanismos más centrales [6]. Las ventajas de este tipo de tratamiento son la baja intensidad de la terapia y la mayor frecuencia de sesiones que se pueden realizar de forma inocua con estas dosis. La acupuntura con láser podría ser otra opción de tratamiento en algunos pacientes, según indican las experiencias con otros pacientes que no padecen EB.

Magnetoterapia

Se cree que esta controvertida terapia actúa sobre las membranas celulares, con lo que produce regeneración celular y alivio del dolor. Los preferidos son los campos magnéticos pulsados con densidad de flujo baja. La terapia es fácil de aplicar a un paciente con EB, pues no es necesario que el paciente se desvista, con lo que tampoco es necesario retirar los complejos vendajes que cubren su piel. Esta forma de tratamiento exige la preparación de todo el cuerpo, de modo que el paciente se tumba sobre un colchón y se realiza una aplicación selectiva [5, 8].

Masaje

Debido a la elevada fricción mecánica que produce el masaje sobre la piel, esta forma específica de tratamiento rara vez se utiliza en pacientes con EB, pues es de esperar que se formen ampollas en la mayoría de ellos. Sin embargo, a algunos pacientes seleccionados se les realizan drenajes linfáticos manuales en extremidades edematosas, ya que para su aplicación se ejerce menos presión y tracción sobre la piel.

Electroterapia

Esta técnica de fisioterapia de la medicina tradicional es menos adecuada para los pacientes con EB, pues implica una doble irritación: a través de la piel y por estimulación eléctrica con electrodos.

Termoterapia

La termoterapia puede aplicarse en la modalidad de diatermia, la cual también consiste en la aplicación de rayos electromagnéticos, ya que en ésta no es necesario el contacto directo con la piel. La terapia por irradiación infrarroja podría ser una alternativa de tratamiento si no existen contraindicaciones para ello, pero aún no se ha demostrado que sea beneficiosa en la EB.

Terapia ocupacional

El mantenimiento de la movilidad de los dedos de las manos es de gran importancia sobre todo para los pacientes con EB distrófica, quienes con frecuencia presentan sindactilias parciales o completas. Esta modalidad de terapia tiene dos áreas importantes: 1) la fisiote-

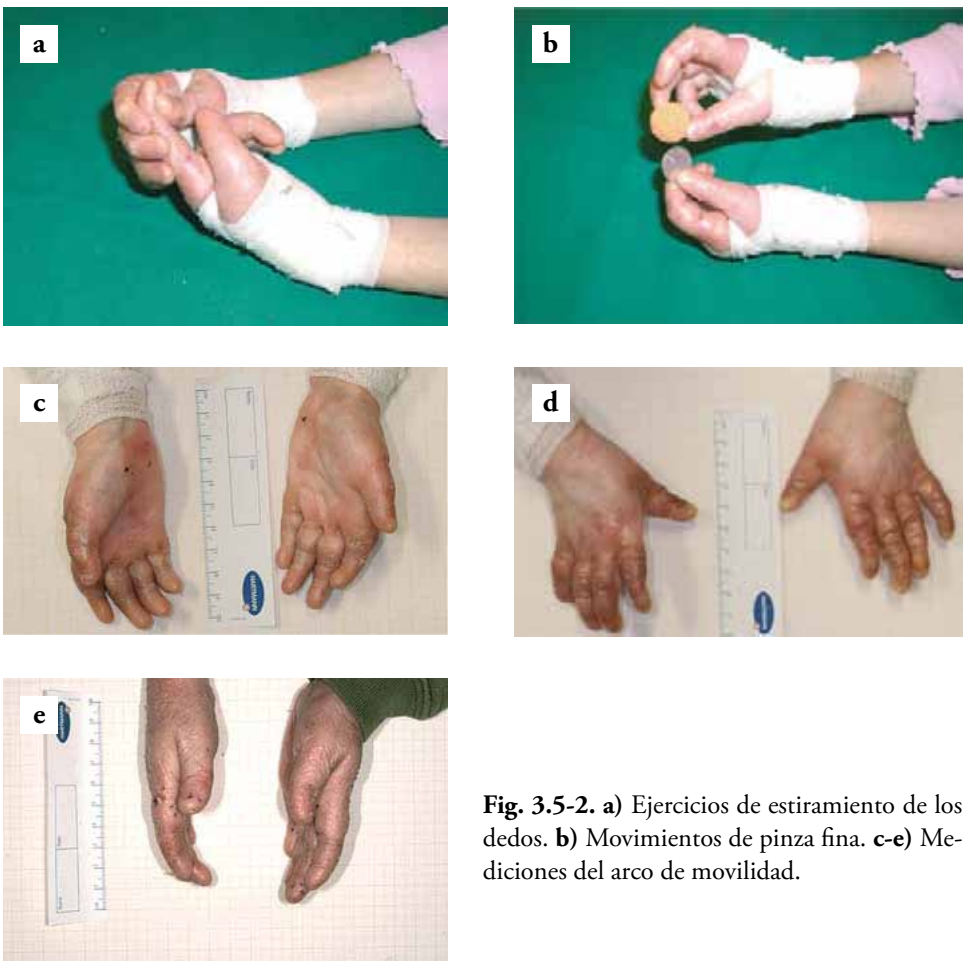


Fig. 3.5-2. a) Ejercicios de estiramiento de los dedos. **b)** Movimientos de pinza fina. **c-e)** Mediciones del arco de movilidad.

Fig. 3.5-3. a y **b)** Distintas férulas para las manos.

rapia con elementos activos y pasivos y 2) la aplicación de férulas especiales. También son importantes los ejercicios de prensión y tracción para el tratamiento funcional de los dedos de la mano (Fig. 3.5-2), y el programa de orientación vocacional y laboral.

Las férulas actúan como soporte de la posición correcta de las manos y los dedos, y se utilizan con el fin de prevenir o retrasar el desarrollo de pseudosindactilias (membranas interdigitales) (Fig. 3.5-3). Las férulas funcionales también son útiles en situaciones concretas, como por ejemplo para sostener el pulgar y facilitar la escritura o para poder sostener con la mano los utensilios que se usan para comer (Fig. 3.5-4). Se debe prestar especial atención

Fig. 3.5-4. a y **b)** Dispositivo especialmente diseñado que permite que un paciente con pseudosindactilia grave sostenga una cuchara y la utilice adecuadamente.

Fig. 3.5-5. Guante de compresión confeccionado a la medida.

a la selección de los materiales con que se confeccionan, y para su diseño se debe tener en cuenta la higiene de la piel, para que no ocurra una irritación cutánea adicional. Ello se puede lograr utilizando materiales blandos y lavables.

Después de una reparación quirúrgica de los dedos, es importante el uso de férulas junto con técnicas de vendaje funcional, para optimizar y prolongar los beneficios de la cirugía (Cap. 3.3) [7].

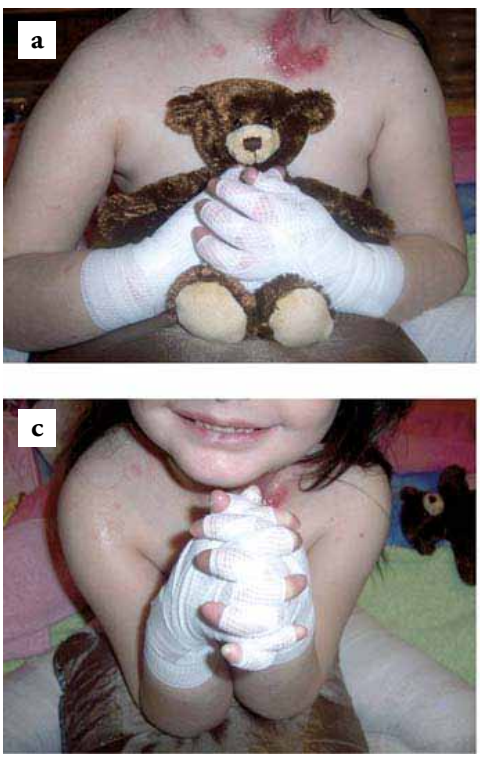


Fig. 3.5-6. a-c) El vendaje meticuloso de los dedos y las manos puede ser una alternativa a los guantes en algunos pacientes, y ayuda a mantener la separación de los dedos (fotografías amablemente proporcionadas por la Sra. Contreras-Mata).

Fig. 3.5-7. El guante de compresión es bien aceptado.

Otra posible forma de evitar la formación de sindactilias consiste en utilizar guantes de compresión confeccionados a la medida (Fig. 3.5-5), que se están empezando a utilizar en el tratamiento de los quemados y parecen ser una buena opción terapéutica para los pacientes con EB con mayor riesgo de pseudosindactilias. Por otra parte, pueden alcanzarse resultados similares vendando meticulosamente los dedos y la mano, con vendas de gasa estériles finas y estrechas (Fig. 3.5-6). El cumplimiento terapéutico de uno u otro método es sorprendentemente bueno en los pacientes jóvenes (Fig. 3.5-7), para quienes es también importante la percepción positiva que consiguen usándolos [9].

Conclusión

Muchos de los métodos de fisioterapia que se emplean en pacientes con otro tipo de lesiones y enfermedades están desempeñando una función cada vez más importante en el tratamiento sintomático general de la EB, especialmente de los pacientes que padecen las formas graves de EB distrófica y juntural. La terapia ocupacional y la fisioterapia deben convertirse en parte integral del tratamiento global de los pacientes con EB. Sus fines son la prevención de contracturas, el entrenamiento de habilidades sensitivomotoras y el mantenimiento de la función. En la medida en que obtenemos más experiencia en pacientes con EB, encontramos que existen más enfoques terapéuticos de lo que originalmente se creía. Teniendo en cuenta la variabilidad clínica entre los muchos tipos y subtipos de EB, deberían concebirse y aplicarse programas de tratamiento diseñados específicamente para estos pacientes, basados en las necesidades individuales de cada niño y adulto.

Bibliografía

1. Burger-Rafael M (2005) Bewegungstherapie bei Schmetterlingskindern, Physikalische Medizin und Rehabilitation, 11–12
2. EB Info world 2007
3. Frostig M (1999) Educational therapy (Bewegungserziehung). Reinhardt, M€unchen
4. Herber OR (2005) Klinische und psychosoziale Aspekte bei Epidermolysis bullosa. Verlag Zimmermann, Dorsten
5. Ieran M, Zaffut OS (1990) Effect of low frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans. J Orthop Res 8:276–282
6. Karu TI (1988) Molecular mechanism of the therapeutic effect of low intensity laser irradiation. Lasers Life Sci 2:53–74
7. Ladd AL, et al (1996) Surgical treatment and postoperative splinting of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Hand Surg 5:888–897
8. Ledev VV (1991) Possible mechanism for influence of weak magnetic fields on biological systems. Bioelectromagnetics (N.Y.) 12:71–75
9. Pölzleitner M-C (2007) Unveröffentlichte Diplomarbeit, 74–93

3.6. Tratamiento molecular de la epidermólisis bullosa

Martin Laimer y Johann W. Bauer

En la genoterapia se aprovecha el potencial actual de la biotecnología para la manipulación de secuencias de la expresión génica con fines terapéuticos. Por ello, se la considera una nueva alternativa terapéutica para enfermedades hereditarias o adquiridas comunes en los humanos, y para las que no hay tratamiento disponible o, si lo hay, no es muy eficaz. En la última década se han logrado importantes avances tecnológicos en la investigación de los trastornos hereditarios. Estos avances han aportado nuevos conocimientos sobre los mecanismos génicos y moleculares de estas enfermedades y, además, han permitido la creación de clasificaciones moleculares detalladas, una mejor comprensión de la correlación entre el genotipo y el fenotipo, la mejora del consejo genético y del pronóstico y la realización de diagnósticos previos a la implantación y prenatales mediante análisis del ADN (Cap. 1.4.2.3). La continua investigación de los mecanismos génicos de las enfermedades hereditarias aporta las bases necesarias para crear y aplicar técnicas específicas destinadas a contrarrestar expresiones génicas disfuncionales. En este último caso, los rápidos avances en el diseño de vectores, la transferencia de genes, la regulación de la expresión de genes específicos y la inmunomodulación han acercado los intentos de manipulación molecular con fines terapéuticos a la práctica clínica.

La piel resulta especialmente atractiva para la aplicación de la genoterapia, tanto por su accesibilidad como por la visualización instantánea de los resultados, cuando se desea valorar los efectos de las transferencias de genes mediante preparados tópicos o inyectables de una forma mínimamente cruenta. Además, la transferencia de genes por vía cutánea puede emplearse en un gran número de enfermedades (en la Fig 3.6-1 se presenta un resumen de los enfoques actuales de la genoterapia por vía cutánea). Además de ser un órgano diana primario

La piel como objetivo de la genoterapia (reproducido de Laimer y cols. [15]).

ESTRATEGIA

Genoterapia *ex vivo*

Propagación de las células o tejidos objetivo; obtenidos de individuos afectados, en cultivos en los que tienen lugar procesos de manipulación/transferencia de genes genética, reimplantando después el tejido transgénico al donante.

⊕ Técnicas de injerto autógeno de piel y protocolos de transducción consolidados; confirmación de la eficacia de la transferencia de genes antes de la administración; permite estudios de seguridad

⊖ Costes; fragilidad del tejido epidérmico obtenido por ingeniería genética; carga de intervenciones quirúrgicas; riesgo de infección

Genoterapia *in vivo*

Introducción/transferencia de transgenes directamente al tejido objetivo mediante, por ejemplo, inyección directa o aplicación tópica

⊕ Aplicación tópica atractiva cuando se tratan grandes áreas; posible utilidad como medio de vacunación

⊖ Eficacia baja de la transducción prolongada *in vivo;* refuerzo de la administración de genes por medios físicos como inyecciones directas; limitado a tratamientos localizados (p. ej., de áreas gravemente afectadas) y en gran parte limitadas al trayecto de las agujas debido al tamaño de las partículas y su limitada difusión)

Genoterapia natural

Rescate de mutaciones causantes de enfermedad mediante fenómenos genéticos secundarios producidos de forma natural (p. ej., conversión mitótica de genes), dirigidos por medios mecánicos debido a la exposición a agentes nocivos exógenos y endógenos, aumento de la inestabilidad genómica asociado a la enfermedad, acumulación de metabolitos mutágenos inducido por mutaciones, presencia de puntos preferidos por las mutaciones (como los de dinucleótidos CpG o repeticiones), ventaja selectiva de células invertidas.

Reposición génica

Restablecimiento génico: reintroducción de genes primitivos o de copias funcionales de genes defectuosos en mutaciones por pérdida de función recesivas

Potenciación génica: expresión alta favorecida con fines terapéuticos, p. ej., en la anemia que responde a eritropoyetina

Elección de los genes como objetivo

La corrección génica de pequeñas lesiones génicas mediante recombinación homóloga de moléculas quiméricas ADN/ARN correctoras, específica de cada sitio

Inhibición génica: alteraciones previamente definidas en el genoma de mutaciones patógenas dominantes a través de ribozimas, técnicas complementarias y transempalme.

Introducción de genes terapéuticos

En células objetivo para producir proteínas terapéuticas, modificar la información celular y programas de desarrollo, estimular respuestas inmunitarias y genes suicidas

ESTRATEGIA

TRANSFERENCIA

Vectores no víricos

Administración de ácidos nucléicos en la piel por vía epicutánea, intracutánea o subcutánea

Mejora de la penetración del ADN por métodos físicos y químicos (abrasión con esparadrapo; dermoabrasión; microinyección; ecografía resaltada con microburbujas; electropermeabilización; bombardeo de partículas de ADN con pistola génica; transporte magnético de genes; precipitación del ácido nucleico, lipoplejos, poliplejos, y ligandos peptídicos específicos de tejidos que favorecen la penetración y la endocitosis)

Ejemplos: Vacunas de ADN en enfermedades infecciosas; alergia e inmunoterapia para el cáncer; bacteriófago integrasa PhiC31 para la integración genómica unidireccional de genes terapéuticos; sistema de transposón/transposasa de peces «Bella Durmiente»; vectores de ADN genómicos; sistemas artificiales de expresión de cromosomas.

⊕ Menos inmunógenos y citopáticos que los sistemas virales; es posible la aplicación repetida aprovechando la accesibilidad de la piel; tamaño del inserto (ADN) ilimitado; fabricación, conservación y control de calidad relativamente sencillos

⊖ Los datos de eficacia de la transfección y la expresión por lo general no son satisfactorios; diseminación precoz y desintegración rápida del ADN en cuestión de varios días; experiencia clínica limitada.

Vectores víricos

⊕ Muy efectivos en la expresión génica a largo plazo, incluso *in vivo,* modificación de, por ejemplo, proteínas de la cápside vírica o receptores de fijación, posible para permitir la integración específica del sitio

⊖ Inmunogenicidad/(cito)toxicidad del esqueleto vector (y del producto transgénico) con reacciones (auto) inmunitarias consecutivas, preocupación por la bioseguridad (administración de suplementos y riesgo de infección general, alteración de la regulación de la expresión con riesgo de mutagenia por inserción, debido a la inserción en puntos aleatorios del genoma celular, especialmente cuando se necesitan varias inyecciones de vectores), algunos virus median la integración transgénica sólo en células en división y no en células precursoras inactivas (p. ej., retrovirus) o permanecen como episomas (p. ej., adenovirus) poniendo en peligro la durabilidad de la expresión, gama de huéspedes limitada y tropismo tisular.

Vectores híbridos

Creados para superar limitaciones y aprovechar las ventajas de tipos individuales de vectores en su combinación

Ejemplo: virosomas producidos por fusión de lipoplejos con virus de Japón hemaglutinantes (VJH) inactivados con rayos UV, para la transferencia génica *in vitro* e *in vivo*

TRANSFERENCIA

LÍMITES

Límites de la expresión transgénica

- Alteración de la penetración y persistencia (local) debido a la barrera epidérmica; compartimentalización; autorrenovación continuada; efecto de eliminación en zonas focales de inyección o de liberación de genes por la presencia de vascularización densa
- Deficiencias del vector en la eficacia de la transducción, viabilidad de la producción y la depuración, dirección al objetivo y especificidad; regulación de la expresión transgénica
- Identificación, dirección al objetivo, selección y manipulación terapéutica de células madre *in vivo*
- Expresión transgénica a corto plazo mediante técnicas de injerto subóptimas, silenciamiento transgénico integrado (metilación del ADN, condensación de la cromatina), degradación y dilución genética de vectores víricos/plásmidos no integrantes extracromosómicos; inconveniente de crecimiento selectivo de las células transfectadas
- Logro cuantitativo del grado de expresión transgénica necesario para la corrección
- Inmunogenicidad de neoantígenos, especialmente en el caso de administración repetida

LÍMITES

Fig. 3.6-1. Introducción a la genoterapia cutánea.

Tabla 3.6-1. Técnicas de genoterapia de la EB probadas hasta el momento actual

Método de transfección	Método de corrección	Gen[a]	Cita bibliográfica
Retrovirus	ADNc	*COL17A1*	[73]
		LAMB3	[19, 49, 67]
		ITGB4	[5, 14, 20]
		COL7A1	
Clon PAC	Gen	*COL7A1*	[53]
	ADNc	*LAMB3*	[58]
Integrasa PhiC31	ADNc	*COL7A1*	[56, 59]
Temporal	Transempalme	*COL17A1*	[17]
Temporal	Ribozima	*K14*	[52]

[a]Genes: *COL17A1:* codifica el colágeno tipo XVII; *LAMB3:* codifica la cadena β de la laminina 332; *ITGB4:* codifica la integrina β4; *COL7A1:* codifica el colágeno tipo VII; K14: codifica la queratina 14. PAC: cromosoma artificial derivado de P1

de la genoterapia local, la piel también puede actuar como «biorreactor *in vivo*» para la genoterapia general, pues a través de ella se han logrado hacer llegar a la circulación sanguínea productos génicos (terapéuticos) específicos, como la eritropoyetina, la apolipoproteína E, el factor IX o factores de crecimiento para estimular la cicatrización de heridas [2, 4, 38].

Dependiendo de la localización de la separación de los tejidos, la EB se ha dividido tradicionalmente en tres grupos principales. Las descripciones detalladas del sistema de clasificación (Cap. 1.2) de la EB, las características ultraestructurales (Cap. 1.4.1.3) y antigénicas (Cap. 1.4.1.2) de cada subtipo reconocido, y los tipos de mutaciones génicas (Cap. 1.4.2.1) que se producen en la EB [78], se pueden encontrar en otros lugares de esta monografía (véase también la Tabla 3.6-1).

El fácil acceso al órgano diana (la piel) y la identificación de las mutaciones asociadas a la EB facilitaron el uso de la genoterapia cutánea en estudios *in vitro* por primera vez a mediados de la década de 1990. Desde entonces, la técnica principal utilizada ha sido la transfección del ADNc correspondiente transportado por un vector retrovírico. Con este método se lograron corregir por primera vez, primero *in vitro* y luego *in vivo,* las características genotípicas y fenotípicas distintivas de las formas recesivas de la EB, mediante modelos de xenoinjerto en ratones. Además, en 2006 Mavilio y cols. [49] publicaron un innovador ensayo clínico de fase I/II de genoterapia retrovírica en un paciente con EB juntural. En dicha publicación se dio a conocer el nivel de desarrollo alcanzado en el campo de la transferencia de ADNc por retrovirus, y su prometedor potencial terapéutico.

A pesar de los recientes avances realizados en el ámbito de la genoterapia en seres humanos, especialmente en pacientes con EB (la primera genoterapia eficaz en una enfermedad no hematológica [49]), existen aún varios problemas que no han logrado resolverse de forma convincente y que dificultan la aplicación más generalizada de la genoterapia en la práctica clínica en el futuro inmediato. En primer lugar, las características histológicas y fisiológicas de la piel suponen obstáculos metodológicos que entorpecen la adopción de técnicas comunes para la transferencia y expresión de transgenes específicos. La epidermis, que constituye una importante barrera de protección contra la entrada de microorganismos al cuerpo y contra la desecación, es poco permeable, en especial al agua y los compuestos hidrosolubles, lo que reafirma la importancia de garantizar el funcionamiento correcto de los dispositivos de transporte eficiente de los transgenes. La compartimentalización de la epidermis hace necesario que el gen terapéutico introducido no interfiera con el programa de desarrollo de la proliferación y la diferenciación bien regulados ilustrado por la expresión secuencial de una serie de genes de la capa basal y las capas epidérmicas superiores que determinan la adhesión, el crecimiento y la especialización de las células [4]. El proceso de autorrenovación constante de la epidermis durante un período de 2 a 4 semanas exige una mayor eficacia en la identificación, el aislamiento, la selección y la posterior transfección de estirpes de células precursoras de larga duración, puesto que la transmisión y expresión estables en las células hijas resulta esencial para lograr una expresión duradera del transgén y una corrección fenotípica de larga duración. Para resolver este último problema, se han creado métodos y se han detectado marcadores celulares que permiten identificar fracciones celulares similares a las células precursoras (holoclones) en estirpes de queratinocitos de ratones y de seres humanos [21, 23, 44, 55, 77]. Además, se ha demostrado que mediante la selección *ex vivo* por análisis clonal, se pueden obtener queratinocitos transfectados con capacidad para replicarse durante más de 30 generaciones y de reconstituir una epidermis completamente diferenciada en ratones desnudos durante más de 40 semanas [40].

No obstante, quedan aún por resolver otras dificultades. La aplicación de métodos *ex vivo* en la genoterapia cutánea exige la transferencia de las láminas de epidermis transfecta al «lecho cutáneo» del paciente por medio de técnicas quirúrgicas que podrían dejar cicatrices como secuela, lo que constituye un riesgo especialmente importante en pacientes con EB. Incluso en el caso de las técnicas quirúrgicas moderadamente cruentas, tales como la llamada TIMED (acrónimo en inglés de *Technique for the Implementation of Measured Electrosurgical Data*) [28] que permite la separación selectiva de la epidermis de la dermis sin generar cicatrices, pues se mantiene la integridad de las papilas dérmicas, necesitamos más experiencia para determinar la factibilidad de su uso de forma habitual en pacientes con EB. Además, siempre existe el problema potencial de que se produzca una infección en cualquier etapa del proceso de trasplante. Por lo tanto, en última instancia, es evidente que la genoterapia *in vivo* sería el método preferido en pacientes con EB, sobre todo porque hasta ahora se aplica sólo en los «lugares trasplantables» del cuerpo. Por último, la transfección de

queratinocitos con vectores que contienen copias de longitud completa sanas del ADNc del gen defectuoso no es factible en las formas autosómicas dominantes de la EB. Para neutralizar mutaciones dominantes negativas, la genoterapia debe o bien suprimir la producción de proteínas «tóxicas» (silenciamiento génico de la expresión del alelo mutante) o corregir el defecto génico en el ámbito cromosómico (sustitución con el gen primitivo). En estas variantes de EB se pueden emplear técnicas como las ribozimas terapéuticas, los oligonucleótidos complementarios o la interferencia con el ARN para reducir las concentraciones de la proteína defectuosa y así mejorar el fenotipo de la enfermedad. Sin embargo, estas técnicas aún no han sido probadas de forma exhaustiva en la genoterapia de enfermedades cutáneas, especialmente en el caso de la EB (revisión publicada en [42]).

En otras enfermedades génicas se ha evidenciado el rechazo inmunitario a la proteína terapéutica administrada. En pacientes hemofílicos y en modelos de ratones hemofílicos se ha eliminado el factor VIII mediante anticuerpos neutralizantes contra este factor (o el factor IX), lo que impide la corrección estable del fenotipo mediante genoterapia (para una revisión detallada, véase VandenDriesche [81]). En el modelo de la hemofilia, el riesgo de formación de anticuerpos varía según el tipo de vector, el serotipo del vector, la dosis del vector, el grado de expresión y el promotor utilizado, la vía de administración, el tipo de células transfectadas y la mutación de base. En las investigaciones de la EB no se dispone aún de modelos animales para investigar estas reacciones inmunitarias. Por consiguiente, la posibilidad de que la proteína transgénica produzca enfermedades cutáneas ampollosas autoinmunitarias constituye un grave problema en la genoterapia de la EB. Por otra parte, las respuestas inmunitarias a los determinantes del vector vírico podrían reducir la longevidad del transgén (para una revisión detallada, véase [47]). Una posible estrategia para contrarrestar esta respuesta inmunitaria es el bloqueo de CD40 [82].

Estudios *in vitro* e *in vivo* del uso de la genoterapia en la EB según la proteína o el gen que deba corregirse

Queratinas 5 y 14

Las mutaciones dominantes negativas en los genes que codifican las queratinas 5 o 14 son la causa de la mayor parte de los casos de EBS, pues tales mutaciones reducen la funcionalidad de los heterodímeros de queratina de los queratinocitos basales [34]. La corrección de estas aberraciones moleculares de gran variabilidad interindividual exigiría la reprogramación específica del perfil génico de cada paciente, por ejemplo, con interferencia con el ARN, mediante corrección génica mediada por oligonucleótidos o por técnicas de regulación con ARN complementario. Sin embargo, con relación a los beneficios clínicos, algunos autores han informado que la eficacia de estas últimas técnicas suele ser bastante reducida. No

obstante, recientemente Hickerson y cols. [31] demostraron que el ARNsi específico para un solo nucleótido, utilizado para corregir una mutación de aminoácido en el gen de la queratina 6, puede bloquear de forma potente y selectiva la expresión de alelos mutantes en un modelo múrido de paquioniquia congénita dominante negativa. Por otra parte, estos autores demostraron que los ARNsi naturales específicos también suprimían, en los queratinocitos humanos, la expresión de la queratina 6 endógena preexistente.

Se han documentado, además, otros métodos. Usando una estirpe celular de queratinocitos obtenida de un paciente con EBS, se investigó si podría usarse sólo desmina (la proteína específica de los filamentos intermedios de los músculos) para compensar, desde un punto de vista funcional, la presencia de queratina 14 mutante en queratinocitos cultivados. Las células de EBS transfectadas de forma estable con desmina formaron un citoesqueleto extendido no asociado a la queratina. Cuando se expuso a las células transfectadas con desmina a un choque térmico, se observó el descenso transitorio de los filamentos de queratina mutante, mientras que los filamentos de desmina se mantuvieron inalterados. Por lo tanto, los filamentos de queratina defectuosos y los filamentos de desmina primitivos parecen coexistir sin interferencias en las células [16, 48]. En un ratón sometido a manipulación génica, carente de queratina 5, la complementación *in vivo* con desmina no corrigió el fenotipo. Los autores concluyeron que en este modelo la cantidad de desmina expresada resultó insuficiente para corregir la carencia de queratina 5 [39]. Muchos otros estudios también describen los principios de la manipulación por genoterapia de células de pacientes con EBS. Para facilitar los estudios *in vitro* mediante la prolongación de la vida celular, se utilizó la telomerasa humana (hTert) para transducir células de pacientes con EBS. Las células hTert(+) poseían un cariotipo normal, y habían sido objeto de más de 80 duplicaciones tras la transfección retrovírica mediante la hTert, mientras que en las células de referencia se halló una detención de la proliferación por senescencia tras la octava duplicación celular. En los cultivos organotípicos, las células hTert(+) fueron capaces de formar un epitelio estratificado, lo que demuestra la conservación de su capacidad de diferenciación [35]. Cao y cols. crearon un modelo de ratones que permitió la activación focal de un alelo de una queratina 14 mutante en las células precursoras epidérmicas tras la administración por vía tópica de la progesterona sintética RU-486, lo que dio lugar a la aparición de fenotipos de EBS en las zonas tratadas. Usando microdisección mediante captura por láser, estos autores demostraron que las ampollas inducidas habían sanado por la migración de células progenitoras circundantes no fenotípicas hacia el lecho de la herida, lo que demuestra la mayor capacidad de crecimiento de las células sanas [9].

Colágeno tipo XVII / BPAG2

La mayoría de los pacientes con EBJ pertenecen a uno de los dos subgrupos principales de la enfermedad: la EBJ de Herlitz (EBJ-H) o la EBJ no Herlitz (EBJ-nH). Los pacientes a

quienes se ha diagnosticado el primero de estos subtipos suelen morir en los dos primeros años de vida, mientras que en el segundo subtipo el pronóstico es mejor y el paciente suele seguir mejorando durante la vida adulta. Tras la detección inicial de una reducción en la expresión de *BPAG2* en algunos pacientes con EBJ-nH [64] se identificaron en ellos mutaciones en el gen *COL17A1,* que codifica el colágeno tipo XVII [50]. El fenotipo clínico de la EBJ-nH también se puede producir por mutaciones en los genes que codifican la laminina-332 [15]. En el caso del *COL17A1,* se ha demostrado la reversión fenotípica de las características ultraestructurales de los queratinocitos de la EBJ-nH mediante transfección por retrovirus [73]. El restablecimiento de la expresión de la proteína *BPAG2* de longitud completa se asoció a una normalización del parámetro de adhesión de los queratinocitos humanos primarios que no expresaban *BPAG2,* que luego se utilizaron para regenerar piel humana en ratones inmunodeficientes.

Laminina 332

La laminina 332 (antes denominada laminina 5) está compuesta por tres polipéptidos, a saber, las cadenas α3, β3 y γ2, codificados por tres genes diferentes: *LAMA3, LAMB3* y *LAMC2,* respectivamente. La falta de uno de estos genes puede dar lugar a la pérdida total de la función del heterodímero laminina, que depende esencialmente del correcto ensamblaje de los péptidos. En el innovador estudio de Dell'Ambra y cols. [19], los queratinocitos aislados se obtuvieron de un paciente con EBJ-H, caracterizada por una mutación homocigótica del gen *LAMB3* que causa falta total del polipéptido β3. Estos queratinocitos carentes de β3 fueron incapaces de sintetizar laminina 332 y ensamblar hemidesmosomas, mantuvieron el deterioro de sus propiedades de adhesión en el cultivo y la disminución de su capacidad de formación de colonias. En la transfección de estos queratinocitos primarios carentes de β3 se utilizó un componente retrovírico que expresa el ADNc de la cadena β3 humana. Se comprobó que las células β3 transfectadas sintetizan y secretan laminina-332 heterotrimérica madura. Además, los queratinocitos recuperaron la capacidad de adhesión y de ensamblar hemidesmosomas. Los análisis clonales revelaron que los holoclones habían logrado expresar el transgén de forma permanente, lo que sugiere la posible corrección estable de las células precursoras epidérmicas [19]. El equipo de trabajo de Meneguzzi analizó la expresión retrovírica de la cadena β3 de la laminina 332 en los queratinocitos de pacientes con EBJ-H, en cultivos organotípicos y demostró que la epidermis reconstituida se adhería firmemente al mesénquima y ensamblaba hemidesmosomas maduros que unen los filamentos citoplasmáticos intermedios de las células basales con los filamentos de anclaje de la membrana basal [79]. Para evaluar la corrección de genes *in vivo,* se transdujeron los queratinocitos primarios de los pacientes con EBJ mediante un vector retrovírico que codifica la cadena β3 de la laminina y se utilizaron estos queratinocitos para regenerar piel humana en ratones con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). El tejido regenerado a partir de los queratinocitos con β3 transfecta, obtenidos de pacientes

con EBJ, originó piel con un fenotipo sano, caracterizada por la expresión permanente de β3 y la formación de hemidesmosomas. Además, la transferencia de genes de β3 corrigió la distribución de un número importante de proteínas de la zona de la membrana basal, entre ellas la BPAG2, las integrinas β4/β1 y las lamininas α3/γ2 [67].

Estos estudios sentaron las bases para la primera aplicación clínica de la genoterapia mediante una técnica *ex vivo* en un paciente con EB juntural. La técnica recientemente documentada por Mavilio y cols. [49] ha resultado viable y potente para la corrección estructural y funcional de la enfermedad. Las células progenitoras epidérmicas obtenidas de las palmas de las manos de un paciente adulto con EB juntural por alteraciones en la cadena β3 de la laminina 332 se transdujeron con un vector retrovírico que expresaba *LAMB3* del ADNc, y se utilizaron para preparar los injertos de piel sometidos a manipulación génica y obtenidos mediante cultivo. Es importante destacar que se obtuvieron pequeñas muestras de epidermis mediante biopsias. Después del injerto se constató la restauración de la normalidad en la síntesis, el ensamblaje y las concentraciones de la laminina 332 funcional, y, además, la formación de epidermis firmemente adherida y autorregenerada. Los injertos se mantuvieron estables durante todo el período de seguimiento de hasta un año y no se presentaron ampollas (incluso tras intentos de inducirlas por acción mecánica), infección, inflamación ni respuesta inmunitaria.

En este caso especial, conviene resaltar varios hechos. En primer lugar, las células clonógenas obtenidas de las palmas de las manos del paciente se transdujeron con una eficacia de casi el 100%, según los resultados del análisis de inmunofluorescencia de la *LAM5*-β3 citoplasmática. Por otra parte, la hibridación *in situ* reveló la presencia, en prácticamente todas las células de la epidermis regenerada, de los transcriptos de *LAM5*-β3 derivados del vector. Según los análisis del sitio de integración retrovírica, la regeneración epidérmica parece haberla mantenido un pequeño grupo de células precursoras transfectadas con cierta ventaja selectiva en cuanto a su capacidad de crecimiento en comparación con las células primarias anómalas [23]. De esta forma, se confirmó que la transferencia de genes terapéuticos por métodos víricos (un método de selección natural) constituye, hasta hoy, la técnica de transfección más eficaz. Por otra parte, los potentes vectores más recientes, como los lentivirus, podrían incluso infectar células no proliferativas y, a la vez, reducir su genotoxicidad, pues se integran en cualquier parte de las unidades transcripcionales y no preferentemente cerca de los puntos de inicio de transcripción de los genes (como hacen los vectores retrovíricos). Este último hecho se asocia a un mayor riesgo de activación de protooncogenes [23]. La incorporación de secuencias largas de repetición terminales, que son potentes estimuladoras de la expresión de transgenes específicos (de cada tejido), y que sirven, además, como elementos «aislantes» que impiden la transcripción de las secuencias de ADN vecinas y los efectos de posición, como el silenciamiento, debería tomarse como modelo para la creación de vectores de genoterapia ideales [22].

En segundo lugar, en la actualidad el método *ex vivo* supone beneficios prácticos irrefutables. Se sabe que la transfección de células cultivadas *in vitro* es más eficaz y no está limitada por la presencia de barreras extracelulares como es el caso de la transfección *in vivo.* Además, es posible prolongar la expansión de las estirpes celulares transfectadas *in vitro* antes de implantarlas. Otra ventaja es que se evita la introducción de estímulos antigénicos del sistema inmunitario derivados de la administración *in vivo* de vectores víricos recombinantes.

En tercer lugar, las mutaciones compuestas que presentaba el paciente (es decir, un alelo nulo asociado a una mutación de aminoácido) dieron lugar a una síntesis residual (<5% de las concentraciones normales) de la cadena laminina β3 con una sola sustitución de aminoácido. Esto podría explicar la falta de respuesta inmunitaria humoral o citotóxica contra la cadena laminina β3 totalmente restaurada, que de lo contrario comprometería en gran medida los beneficios del tratamiento.

En cuarto lugar, la eliminación de los restos epidérmicos con déficit de *LAM5*-β3 se realizó con anestesia local mediante el método quirúrgico TIMED, que es moderadamente cruento [28]. Aunque los tratamientos quirúrgicos suponen muchos riesgos en pacientes con enfermedades ampollosas sensibles a estímulos mecánicos, al menos en este paciente con EBJ la intervención fue satisfactoria. Sin embargo, falta precisar la viabilidad de su aplicación de forma habitual en pacientes con EB, que a menudo presentan extensas zonas de afección cutánea.

Por último, no se encontraron indicios de mutagenia por inserción incontrolada, aunque este fenómeno se considera aún una complicación fatal de la corrección de genes mediante vectores [11, 23, 29]. A pesar de las cuestiones antes mencionadas, los éxitos de este tipo de tratamiento hasta la fecha brindan nuevas perspectivas prometedoras para contrarrestar la expresión de genes aberrantes.

En los estudios de tratamientos moleculares se suele valorar sólo un reducido número de parámetros de corrección. Para valorar la repercusión general que tienen sobre la expresión de genes celulares dos importantes métodos terapéuticos moleculares, se comparó la transferencia de genes con la de proteínas en pacientes con EBJ. Tanto el reemplazo de genes como el de proteínas de la molécula de adhesión laminina 332 β3 lograron restaurar el crecimiento y la adhesión normales de células poco viables de pacientes con EBJ. Posteriormente, se crearon perfiles de expresión génica, utilizando para ello micromatrices de ADNc. Se observó una normalización de un mayor número de genes con la transferencia de genes de la laminina 332 β3 que con la transferencia de proteínas. Como se preveía en el caso de la administración de laminina 332 β3, muchos de los genes cuyas expresiones se restauraron a un rango normal fueron los que codifican moléculas de adhesión y compo-

nentes de los hemidesmosomas. Aunque la transferencia de genes normalizó la expresión de un mayor porcentaje de genes de lo que hizo la transferencia de proteínas, ninguno de estos dos métodos normalizó completamente la expresión de todos los genes estudiados [68].

Si bien con la integración de vectores víricos se logra la reparación en los ámbitos molecular y celular, con resultados excepcionales, este método todavía supone problemas logísticos y de bioseguridad (por ejemplo, la recombinación con virus endógenos; las respuestas inmunitarias o inflamatorias contra los virus usados; o la genotoxicidad / mutagenia por inserción), como se demostró en 2003 cuando dos de los diez pacientes de un ensayo clínico de genoterapia para la inmunodeficiencia combinada grave con resultados satisfactorios presentaron leucemia como resultado de la mutagenia por inserción causada por la integración del vector retrovírico en la región 5' no traducida de un oncogén [8, 10, 25].

Para crear un método no vírico de aplicación de genoterapia en pacientes con EB, se utilizó la integrasa PhiC31 de un bacteriófago, la cual media la integración genómica unidireccional de plásmidos que contienen un sitio attB específico. Se integró un plásmido con expresión de laminina 332 β3 con sitio attB en el genoma de los queratinocitos primarios de cuatro pacientes con EBJ no emparentados y a quienes se realizó previamente una caracterización genética. De esta forma, la integrasa PhiC31 contribuyó a la integración genómica en las células progenitoras de la epidermis. La regeneración de piel humana en ratones inmunodeficientes utilizando estas células dio lugar a la formación de tejido de piel humana con expresión restaurada de laminina 332. Por otra parte, los tejidos corregidos de los pacientes con EBJ restauraron la formación de hemidesmosomas y dieron lugar a la desaparición de los signos histopatológicos de presencia de ampollas subepidérmicas [59]. En otro estudio realizado por este grupo de autores, se utilizó el elemento de transposición «Bella Durmiente» para integrar el ADNc del *LAMB3* en genomas de holoclones epidérmicos de seis pacientes con EBJ no emparentados. Estas células también regeneraron piel humana afectada por EBJ en ratones IDCG, en cuanto a la normalización de la expresión de la proteína laminina 332, y la formación de hemidesmosomas y de ampollas [58].

Integrina β4

En cultivos organotípicos de piel se estudiaron queratinocitos primarios que no expresaban integrina β4 obtenidos de un recién nacido con EB juntural con atresia pilórica, y se transdujeron de forma estable con retrovirus portadores de ADNc de β4 de longitud completa y con capacidad de ensamblaje de hemidesmosomas. Los queratinocitos con β4 corregida resultaron indistinguibles de las células sanas, en cuanto a la expresión de la integrina α6β4, la localización de los componentes de los hemidesmosomas y la estructura y densidad de los hemidesmosomas, lo que indica una total corrección génica y funcional de los queratinocitos que no expresaban β4 [20].

Colágeno del tipo VII

Gran parte de los estudios sobre el uso de la genoterapia en la EB se ha dedicado a la corrección de la falta de colágeno tipo VII en la EB distrófica recesiva (EBDR). Esta afección ha sido de especial interés para los investigadores, por ser una variante crónica grave de la EB asociada a una morbilidad y mortalidad considerables.

Un método interesante para corregir la falta de expresión de un gen es la transferencia de la región genómica en su totalidad, es decir, con todas las regiones intrónicas y reguladoras, a la célula de interés. En ese sentido, se ha estudiado en ratones transgénicos un clon cósmido que contiene todo el gen *COL7A1* humano en una sola estructura. Los resultados obtenidos mostraron que esta construcción génica logra regular la expresión del colágeno VII en la piel de ratones transgénicos en los períodos fetal y neonatal. La expresión del gen *COL7A1* humano en estos ratones fue generalizada, y su distribución fue similar a la de los tejidos humanos, y equivalente a la del gen endógeno de los ratones. La inmunotinción con anticuerpos humanos específicos demostró la presencia de la proteína colágeno VII humana en la zona de la membrana basal de la piel de los ratones transgénicos. Se comprobó que los extractos dérmicos obtenidos de ratones transgénicos de 19 meses de edad contenían la proteína colágeno VII humana, y que en fibroblastos procedentes de biopsias de piel de estos ratones se sintetizaba de forma activa el colágeno VII humano [71]. Mecklenbeck y cols. publicaron en 2002 otro estudio fundamental de vectores de ADN genómico como medio para restaurar la producción de colágeno VII en la piel de pacientes con EBDR. Estos autores transfirieron todo el locus del gen *COL7A1* humano contenido en un cromosoma artificial derivado de P1 a queratinocitos de un paciente con EBDR, por microinyección, tras lo cual se constató la biosíntesis y secreción de procolágeno VII *in vitro* durante 1 año. El análisis químico de proteínas reveló que la composición de la cadena, la estructura del dominio, la glucosilación N y el plegamiento de las proteínas del procolágeno VII nuevo producido fueron similares a las del auténtico, lo que indica que el procolágeno VII transgénico tenía una estructura normal [53]. En la actualidad, este método se ve afectado por los problemas logísticos causados por las técnicas de microinyección utilizadas en estos estudios.

Antes de que Chen y cols. utilizaran el vector lentivírico autodesactivador mínimo, que contiene el transgén *COL7A1*, se desconocía si el ADNc que codifica el gen *COL7A1* podría integrarse en un vector adecuado para la transfección génica de queratinocitos. La transfección del gen *COL7A1* mediante este tipo de vector en los queratinocitos y los fibroblastos de pacientes con EBDR (que carecen de colágeno tipo VII) dio lugar a la síntesis y secreción persistentes de colágeno tipo VII. A diferencia de las células precursoras de la EBDR, en las células sometidas a manipulación génica no se detectaron anomalías en las características morfológicas, el potencial de proliferación, la matriz ni la motilidad. Estas células manipuladas se utilizaron para regenerar piel humana en ratones inmunodeficientes.

En la piel regenerada se constató *in vivo* la restauración de la expresión del colágeno del tipo VII y la formación de fibrillas de anclaje en la unión dermoepidérmica [14, 24]. Sin embargo, faltan por investigar los reordenamientos que se producen en el ADNc del colágeno tipo VII en el genoma de la célula tras la transferencia de genes. De hecho, el tamaño del ADNc del colágeno tipo VII y la presencia de numerosas secuencias repetidas podrían causar interrupciones durante el proceso de retrotranscripción y dar lugar a la formación de secuencias más cortas que se integrarán en el genoma del anfitrión (reordenamientos) [13].

En cuatro pacientes con EBDR no emparentados se estudió un método en el que se usa la integrasa del bacteriófago PhiC31 con el objetivo de integrar el ADNc que codifica el gen *COL7A1* en los genomas de las células progenitoras epidérmicas primarias de estos pacientes. En la piel regenerada con estas células se evidenció una corrección estable de las características específicas de la EBDR, incluidas la expresión de proteínas del colágeno tipo VII, la formación de fibrillas de anclaje y la cohesión dermoepidérmica [56]. Otra forma de paliar las limitaciones asociadas al tamaño del ADNc del colágeno tipo VII consistió en el uso de vectores retrovíricos portadores de un «minigén» recombinante truncado del colágeno tipo VII (caracterizado por poseer una eliminación del aminoácido 683 dentro del marco de lectura) para corregir el defecto génico en queratinocitos de pacientes con EBDR [13, 23]. Sin embargo, en relación con las aplicaciones clínicas de este método, la eficacia de la transfección de los vectores no víricos sigue siendo demasiado baja para considerarse eficaz desde una perspectiva terapéutica, y, además, el uso de minigenes podría plantear problemas de seguridad.

Ortiz-Urda y cols. presentaron un nuevo método basado en el uso de la integrasa del bacteriófago PhiC31 como respuesta a la interrogante de cómo llegar a la zona cutánea de interés (es decir, la dermis) en pacientes con EBDR. La inyección intradérmica de fibroblastos afectados por la EBDR, con expresión alta del colágeno tipo VII, en la piel intacta de un paciente con EBDR restauró, *in vivo,* de forma correcta y estable la expresión localizada del colágeno tipo VII y eliminó los signos patognomónicos de la EBDR, como son la formación de ampollas subepidérmicas y los defectos en las fibrillas de anclaje [57]. En lo que respecta a la ingeniería molecular, los fibroblastos dérmicos tienen varias ventajas sobre los queratinocitos epidérmicos, pues son más fáciles de propagar, más resistentes y menos proclives a la detención del crecimiento. La cuestión de si los fibroblastos dérmicos son capaces de producir colágeno tipo VII en cantidades suficientes fue abordada también por Woodley y cols. La piel humana generada a partir de fibroblastos afectados por EBDR corregidos mediante el gen *COL7A1* o a partir de fibroblastos humanos sanos en combinación con queratinocitos afectados por la EBDR logró restaurar *in vivo* la expresión del colágeno tipo VII en la unión dermoepidérmica en ratones con IDCG. Por otra parte, la inyección intradérmica de fibroblastos humanos sanos o de fibroblastos afectados por la EBDR corregidos mediante genoterapia, en ratones con EBDR, dio lugar a una expresión estable del colágeno

humano tipo VII en la unión dermoepidérmica de los ratones [86]. Goto y cols. demostraron que los fibroblastos de pacientes con EBD a los que se habían transferido genes mediante retrovirus y que se trasplantaron en ratones desnudos aportaron mayor cantidad de colágeno tipo VII a la nueva unión dermoepidérmica que los queratinocitos transferidos por genoterapia. Estos resultados indican que los fibroblastos podrían ser un componente diana más apropiado para la genoterapia de la EBD que los queratinocitos [27]. Entre los métodos alternativos se encuentran las inyecciones intradérmicas *in vivo* de vectores lentivíricos portadores del gen *COL7A1* [87] y de colágeno humano tipo VII recombinante [88].

Teniendo en cuenta que la EB distrófica grave cursa con lesiones cutáneas generalizadas y, por tanto, el tratamiento tendría que consistir en múltiples inyecciones *intradérmicas,* Woodley y cols. han demostrado recientemente que incluso mediante inyección intravenosa de fibroblastos autógenos característicos de la EBD creados por ingeniería genética, con expresión elevada de colágeno tipo VII corregida, se logró que éstos se asentaran en las lesiones cutáneas de los ratones y se mantuvo la transferencia del producto transgénico en el lugar de la lesión. Allí se incorporaron a la zona de la membrana basal de la piel y formaron estructuras de fibrillas de anclaje asociadas a la cicatrización acelerada de las lesiones. Estos resultados indican que los métodos de «tratamiento de proteínas» y «tratamiento celular» podrían utilizarse para el tratamiento de pacientes con EB, y que un día las células precursoras de la médula ósea corregidas mediante genoterapia podrían constituir otra vía para lograr los beneficios de la genoterapia (con resultados permanentes) en la piel de todo el cuerpo [89].

Con el fin de crear un modelo de EBDR *in vivo,* se estudiaron perros que expresaban una mutación del colágeno del tipo VII. El aislamiento y análisis del ADNc de 9 kB del colágeno tipo VII canino permitieron detectar la mutación patógena G1906S. La transferencia eficaz, tanto a perros como a seres humanos, del ADNc del colágeno tipo VII primitivo a los queratinocitos nulos primarios productores del colágeno afectados por la EBDR, usando vectores retrovíricos recombinantes, logró la expresión permanente del producto transgénico. La expresión y las características de las modificaciones posteriores a la traducción de la proteína recombinante del colágeno tipo VII fueron similares a las del colágeno primitivo. El colágeno tipo VII canino recombinante introducido en los queratinocitos humanos afectados por la EBDR corrigió los defectos observables causados por los queratinocitos afectados por la EBDR, tanto en cultivos celulares como en piel reconstruida *in vitro.* La hipermovilidad se revirtió completamente en los queratinocitos humanos afectados por la EBDR y se redujo en gran medida en las células caninas afectadas por la EBDR [4].

Modelos animales

Dado que la mayoría de los protocolos de genoterapia requieren una validación preclínica en animales, los modelos animales de EB tienen un especial interés. La mayor parte de ellos

se ven afectados porque la mayoría de los ratones transgénicos con mutaciones en varias moléculas de adhesión mueren en el período neonatal, lo que impide realizar suficientes valoraciones de los resultados de la genoterapia. Entre estos modelos se hallan ratones que carecen de queratina 5 [63], queratina 14 [46], laminina α3 [70], laminina γ2 [54], integrina α6 [26], integrina β4 [80], COL7A1 [30] y COL17A1 [22]. Entre los modelos animales con síntomas clínicos de EB pero con fenotipo que sobrevive a la enfermedad existe un caballo belga que padece una enfermedad ampollosa. En este caso, Spirito y cols. recurrieron a la inmunofluorescencia para descubrir la carencia de la cadena γ2 de la laminina 332, y señalaron a *LAMC2* como el presunto gen afectado. El análisis comparativo de la secuencia de nucleótidos del ADNc de longitud completa de la cadena γ2 obtenida de la piel y el epitelio de la lengua de un potro con EBJ mostró una inserción homocigótica del par de bases 1368insC. Esta mutación produce un codón de terminación prematura que se considera la causa de la falta de expresión del polipéptido γ2 de la laminina [76].

En otro modelo, se han estudiado perros con EB distrófica. Estos perros mostraron sólo una ligera disminución de la inmunorreactividad del colágeno tipo XVII (BPAG2) y las características clínicas eran similares a las de la variante humana de EBD, denominada *epidermólisis bullosa transitoria del recién nacido*. Esta variante está asociada a mutaciones del gen *COL7A1,* que ocasionan la formación temporal de ampollas en la piel [60].

A pesar de que los avances obtenidos en modelos experimentales para la corrección de la EB mediante vectores víricos y no víricos han sido considerables (para una revisión detallada, véase [36]), hasta ahora sólo uno de los métodos usados ha llegado a emplearse en seres humanos (véase anteriormente [49]). Por tanto, resulta útil estudiar alternativas para restablecer la integridad de la unión dermoepidérmica en la EB, sobre todo en las variantes autosómicas dominantes.

Otros métodos de corrección génica

«Genoterapia natural»

El análisis de los fenómenos de corrección génica que ocurren de forma natural podría allanar el camino para la creación de otros posibles métodos de corrección génica terapéutica. Las retromutaciones (es decir, la verdadera reversión de la mutación que produce la secuencia primitiva original y con ello la proteína primitiva o una mutación supresora intragénica que compense el efecto de la mutación primaria heredada) en la línea germinal o en las células somáticas que portan una mutación que produce enfermedades hereditarias pueden normalizar un fenotipo afectado, mediante la reexpresión de la proteína anómala [62]. Se han descrito mosaicismos revertientes en la EB en los genes *COL17A1* y *KRT14,* debido a la reversión *in vivo* de células

somáticas [18, 37, 72, 75]. En 1997, Jonkman y cols. [37] registraron el caso de un paciente con EBJ-nH que presentaba zonas de piel de aspecto normal en un patrón foliáceo simétrico en las extremidades superiores. Se identificaron mutaciones subyacentes del gen *COL17A1* en el R1226X paterno y el 1706delA materno. En las zonas de la piel sin signos clínicos de la enfermedad, se encontró una reducción de la expresión del colágeno tipo XVII en el 50% de las células basales. La razón de la reexpresión del colágeno tipo XVII fue una conversión génica mitótica en el sitio donde se encontraba la mutación en el alelo materno, con lo cual sustituyó la mutación heterocigótica. Estas observaciones indicaron que para corregir la expresión fenotípica de la EBJ-nH se necesita menos del 50% de todo el colágeno tipo XVII, lo cual estaría en el rango de eficacia de la transfección vírica actual. Nosotros describimos un segundo paciente con EBJ-nH, en el que la mutación homocigótica 4003delTC se había corregido parcialmente por una retromutación del mosaico somático 4080insGG. Sin embargo, no se observó ninguna corrección fenotípica, es decir, piel sana, en nuestro paciente. Es posible que los 25 aminoácidos anómalos situados entre los sitios de eliminación y de inserción impidieran la corrección funcional [18]. Smith y cols. presentaron una sorprendente variante del tema de la genoterapia «natural» [75]. Estos autores comunicaron el caso de un paciente con EBS Dowling-Meara de 20 años de evolución. Como ya se había observado en otros pacientes con EBS, la enfermedad mejoró con los años. La razón de la mejora de este paciente fue que la mutación genómica heterocigótica R125C en el gen de la queratina 14 se había atenuado por una mutación somática anterior en el codón de terminación en los queratinocitos. Este codón de terminación impidió la expresión de la mutación dominante negativa R125C.

Recientemente, el grupo de Marcel Jonkman mostró pruebas adicionales sobre la presencia de múltiples mutaciones correctoras de *COL17A1* en distintas zonas de piel que expresaban el colágeno tipo XVII en dos probandos no emparentados [61]. Por otra parte, registraron los casos de dos pacientes con EBJ-nH que reflejaban mosaicos revertientes, en quienes el análisis mutacional reveló la presencia de al menos cinco mutaciones supresoras intragénicas distintas en *LAMB3,* además de la mutación de línea germinal de *LAMB3*. Estas mutaciones corrigieron la misma mutación heredada *in vivo,* lo que implica que no hay un único mecanismo preferido para la corrección de una mutación específica [58]. Las zonas revertientes sanaron progresivamente y mostraron una expresión normal de la laminina 332.

Las causas de estos fenómenos de corrección del ADN no están claras. Se ha propuesto que el mosaicismo revertiente se debe a la existencia de sitios muy sensibles a las mutaciones, como repeticiones directas de secuencias de homonucleótidos. Datos recientes añaden que ello ocurre con una frecuencia mayor de lo que se cree, lo cual abriría la posibilidad de aplicar citoterapias revertientes en pacientes con EB que presentan mosaicismo del gen *LAMB3,* mediante trasplante de queratinocitos autógenos corregidos de forma natural, con lo que se evita la fase de corrección genética recombinante (comunicación personal, Marcel F. Jonkman).

Modulación del corte y el empalme

En los últimos años, se ha registrado una cantidad creciente de datos que indican que el empalmosoma podría ser un objetivo de los intentos de corrección génica. El empalmosoma de una célula es el lugar donde las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas facilitan la eliminación de los intrones del pre-ARNm (lo que se denomina *reacción de corte y empalme*) y, por tanto, controlan la correcta asociación de los exones que forman el ARNm maduro. Cuando las mutaciones interrumpen la secuencia normal de un sitio de corte y empalme, el empalmosoma utiliza otros sitios de corte y empalme intrónicos o exónicos (denominados sitios de corte y empalme *crípticos*) que suelen originar transcritos fuera del marco de lectura, o, en raras ocasiones, en el marco de lectura. En este caso, podría utilizarse la técnica de oligonucleótidos complementarios para suprimir el uso de sitios de corte y empalme crípticos. Este enfoque ya se ha probado con éxito para la supresión de cortes y empalmes aberrantes en las células eritroides de la sangre periférica de pacientes talasémicos [41]. Dicha técnica también podría aplicarse en pacientes con EB que presenten una mutación en el sitio de corte y empalme que produzca al menos un transcrito alternativo en el marco de lectura. En este caso, la supresión de los sitios de corte y empalme que producen transcritos fuera del marco de lectura podrían reorientar la maquinaria de empalme hacia reacciones de empalme dentro del marco de lectura, con lo cual se producirían polipéptidos con sólo pequeños cambios en la composición de las proteínas. Se ha descrito un intento natural parcialmente satisfactorio de corrección génica mediante la modulación de reacciones de empalme en pacientes con la mutación homocigótica R785X del gen *COL17A1* [69]. En estos pacientes, la exclusión del exón 33 portador de la mutación conduce a un fenotipo leve poco común, aunque sólo hay un 5% de proteína de colágeno tipo XVII detectable. Esta omisión o salto de exones dentro del marco de lectura también se ha registrado en pacientes con mutaciones en los genes *COL7A1* y *LAMB3* [51].

Otro mecanismo «corrector» del corte y el empalme es la activación de variantes de corte y empalme que se producen de forma natural para excluir exones defectuosos (véase anteriormente) o para incluir exones ausentes. Este mecanismo se ha descrito para la inclusión *in vitro* del exón 7 en el gen 2 de supervivencia de la neurona motora. Mediante este mecanismo podría protegerse a los pacientes con atrofia muscular espinal de los efectos de la pérdida de función en el gen 1 de supervivencia de la neurona motora [32]. La modulación de las actividades de corte y empalme también puede intentarse mediante transempalme, que es un proceso por el cual un intrón de un pre-ARNm interactúa con un intrón de un segundo pre-ARNm y mejora la recombinación de los sitios de corte y empalme entre estos dos pre-ARNm. Se ha utilizado una aplicación práctica del transempalme dirigida a modificar ARN específicos en mecanismos basados en ribozimas del grupo I. Por ejemplo, utilizando la ribozima del grupo I del Tetrahymena, se ha logrado un transempalme dirigido en precursores eritrocitarios humanos para modificar transcritos mutados de la beta globina en

pacientes con anemia de células falciformes [43]. Un método similar es el transempalme del ARN mediado por el empalmosoma (SMaRT, del inglés *spliceosome-mediated-RNA trans-splicing*). SMaRT utiliza los intrones anteriores o posteriores a un exón que contiene una mutación como sitio bisagra para introducir especies corregidas de ARN en un determinado pre-mARN. Por lo tanto, esta técnica reduce el tamaño del inserto corrector al de un vector vírico dependiendo del lugar de la mutación. Este hecho tiene un particular interés en los genes que codifican las grandes proteínas afectadas en la EB, es decir, el colágeno tipo VII (ARNm de 9,2 kB) y la plectina (ARNm de 14,2 kB). Por otra parte, la regulación endógena de la expresión transgénica se dirige al pre-ARNm de interés. El estudio preliminar de la eficacia del SMaRT se realizó por primera vez en el gen de la gonadotropina coriónica humana β [66]. Su aplicabilidad para la corrección de las enfermedades génicas se ha ampliado tras un trabajo que muestra la corrección de la mutación predominante deltaF508 del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística (CFTR), in vivo, en un modelo de ratón de CFTR y en otro carente del factor VIII [12, 45]. Por otra parte, se ha demostrado que los queratinocitos también son adecuados para reacciones de transempalme en el gen *COL17A1* [17] y son, por tanto, un blanco potencial para SMaRT.

Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que en los fibroblastos de la EBS-DM que contienen una mutación heterocigótica por inserción en el exón 9 del gen de la plectina (*PLEC1*), la transfección temporal en la que una molécula situada en dirección 5' antes del transempalme que codifica los exones primitivos 2-9, produjo una sustitución específica de la porción 5' mutada del transcrito endógeno *PLEC1* mediante transempalme [84]. El tratamiento redujo la cantidad de ARNm mutante y normalizó la expresión de la plectina primitiva. Cuando se realizó la transfección de los fibroblastos de la EBS-DM con construcciones retrovíricas, la concentración de plectina de longitud completa en los fibroblastos corregidos aumentó al 58,7%. Estos datos parecen apuntar a que, en el campo de las reacciones de corte y empalme, la especificidad y la eficacia pueden ser lo suficientemente elevadas como para permitir una corrección génica de gran fidelidad.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos pertenecen a un grupo de antibióticos que causan graves errores en la lectura del código del ARN [74] y, por ello, se han utilizado para suprimir los codones de parada en cultivos de miocitos obtenidos de ratones mdx, un modelo animal de distrofia muscular de Duchenne que posee un codón de parada prematura en el gen que codifica la distrofina. La exposición de los miotubos de los ratones mdx a la gentamicina dio lugar a la expresión y localización de la distrofina en las membranas celulares. Además, se estudiaron los efectos de diferentes dosis de gentamicina en la expresión y la protección funcional de

los músculos de ratones mdx. Se identificó una pauta terapéutica que dio lugar a la presencia de distrofina en la membrana celular de todos los músculos estriados examinados y que proporcionó protección funcional contra lesiones musculares [6].

Estos estudios preliminares condujeron a la realización de ensayos clínicos. Sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios en los estudios *in vivo* de pacientes con distrofia muscular de Duchenne [65, 83]. El problema detectado en estos estudios podría deberse, en parte, a la especificidad del mecanismo de ultralectura de la secuencia del codón de parada, inducida por la gentamicina [33]. En el caso de la fibrosis quística, se ha demostrado que en algunos pacientes el tratamiento con aminoglucósidos tiene un efecto perceptible en la diferencia de potencial basal y la respuesta al isoproterenol sin cloruro [85]. Además, se han probado *in vivo* otros antibióticos con menos efectos secundarios, con el fin de estimular la ultralectura del codón de parada [3]. En la EB, este método del uso de aminoglucósidos sólo sería aplicable en pacientes con mutaciones del codón de parada.

Inhibición de las metaloproteinasas de la matriz extracelular

Se ha encontrado un gran número de mutaciones de *COL7A1* en pacientes con EBDR, y los análisis de las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo han mostrado indicios de la variabilidad fenotípica interfamiliar e intrafamiliar de una misma mutación. Bodemer y cols. investigaron si la destrucción de tejido en el proceso de la enfermedad podría resultar de un desequilibrio entre las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP) secundario a la alteración génica. Parece que se observó la presencia de concentraciones elevadas de metaloproteinasas que intervenían en el proceso de formación de ampollas y de invasión tumoral en la piel de hermanos con EBDR, tanto en las zonas lesionadas como en las sanas, en comparación con los controles. Las concentraciones de MMP 1, 2, 3 y 9 estaban elevadas especialmente en la piel de los pacientes con una afección clínica más grave. Además, en estos pacientes se han detectado mayores cantidades de MMP-1 y menores cantidades de TIMP-1 en la piel afectada y en la no afectada, en comparación con los otros dos pacientes afectados y con los donantes sanos del grupo control [7]. Además, al analizar la composición proteínica de los queratinocitos de la EB juntural, Gagnoux y cols. [20] observaron que estas células carecían del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que inhibe la conversión de plasminógeno en plasmina por el activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA). En particular, la plasmina también degrada la membrana basal, y la hiperactivación de la cascada enzimática uPA produce un fenotipo similar al de la EB juntural, en ratones transgénicos. Por lo tanto, aunque la inhibición de las MMP no compensa el defecto génico en la EB, podría conseguir una mejoría de los síntomas. La práctica clínica demuestra que este es un objetivo deseable en muchos pacientes con los tipos más graves de EB.

Perspectivas

Desde los primeros estudios de genoterapia cutánea *in vitro* en la década de 1990, se han logrado importantes avances experimentales y preclínicos en el campo del tratamiento molecular. El mayor conocimiento de las bases génicas de las alteraciones que se producen en la zona de la membrana basal, así como la identificación de los factores moduladores de la enfermedad, han sentado las bases para la corrección de mutaciones génicas específicas. Además, los avances constantes en el diseño de vectores, la transferencia, la inmunomodulación y técnicas como los análisis clonales de células que actúan como precursoras para verificar el mantenimiento prolongado y regulado en ellas de la expresión del transgén a través de múltiples ciclos de renovación epidérmica constituyen medios importantes y alentadores que nos acercan cada vez más a la aplicación clínica generalizada de los tratamientos moleculares.

A pesar de que en muchos pacientes no se han logrado aún los resultados terapéuticos ideales, y de que aún existen problemas relativos a la aplicación de los tratamientos moleculares, como la inmunogenicidad y la bioseguridad, disponemos ya de varias nuevas aplicaciones biotecnológicas prometedoras para validar el tratamiento génico como una modalidad terapéutica eficaz en los seres humanos.

En el campo del tratamiento génico cutáneo, los esfuerzos de las investigaciones actuales se centran en la EB, y la técnica de aplicación más usada es el método *ex vivo.* Se han adoptado ya un número considerable de medidas necesarias para garantizar un tratamiento génico seguro y eficaz, entre ellas un estudio clínico de fase I/II en la EB juntural. Para este grupo de genodermatosis, se iniciaron, en 2005, otros dos estudios (Skintherapy y Therapeuskin) financiados por la UE. En ambos proyectos el objetivo es la corrección de la EB distrófica recesiva mediante métodos retrovíricos. Dado el éxito de estos estudios, podemos esperar que en los próximos cinco años se inicien varios ensayos clínicos en determinados pacientes con EB.

Bibliografía

1. Aiuti A, Cassani B, Andolfi G, et al (2007) Multilineage hematopoietic reconstitution without clonal selection in ADA-SCID patients treated with stem cell gene therapy. J Clin Invest 117:2233–2240
2. Andreadis ST (2004) Gene transfer to epidermal stem cells: implications for tissue engineering. Expert Opin Biol Ther 4:783–800
3. Arakawa M, Shiozuka M, Nakayama Y, et al (2003) Negamycin restores dystrophin expression in skeletal and cardiacmuscles ofmdx mice. J Biochem(Toyko) 134:751–758
4. Bajaj BG, Lei P, Andreadis ST (2005) Efficient gene transfer to human epidermal keratinocytes on fibronectin: in vitro evidence for transduction of epidermal stem cells. Mol Therapy 11:969–979

5. Baldeschi C, Gache Y, Rattenholl A, et al (2003) Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. Hum Mol Genet 12:1897–1905
6. Barton-Davis ER, Cordier L, Shoturma DI, Leland SE, Sweeney HL (1999) Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. J Clin Invest 104:375–381
7. Bodemer C, Tchen SI, Ghomrasseni S, et al (2003) Skin expression of metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in sibling patients with recessive dystrophic epidermolysis and intrafamilial phenotypic variation. J Invest Dermatol 121:273–279
8. Bushman FD (2007) Retroviral integration and human gene therapy. J Clin Invest 117:2083–2086
9. Cao T, Longley MA, Wang XJ, Roop DR (2001) An inducible mouse model for epidermolysis bullosa simplex: implications for gene therapy. J Cell Biol 152:651–656
10. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S, De Saint Basile G, et al (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 288:669–672
11. Cavazzana-Calvo M, Trasher A, Mavilio F (2004) The future of gene therapy. Nature 427:779–781
12. Chao H, Mansfield SG, Bartel RC, et al (2003) Phenotype correction of hemophilia A mice by spliceosome mediated RNA trans-splicing. Nat Med 9:1015–1019
13. Chen M, O'Toole EA, Muellenhoff M, et al (2000) Development and characterization of a recombinant truncated type VII collagen «minigene». J Biol Chem 275:24429–24435
14. Chen M, Kasahara N, Keene DR, et al (2002) Restoration of type VII collagen expression and function in dystrophic epidermolysis bullosa. Nat Genet 32:670–675
15. Christiano AM, Pulkkinen L, Eady RA, Uitto J (1996) Compound heterozygosity for nonsense and missense mutations in the LAMB3 gene in nonlethal junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 106:775–777
16. D'Alessandro M, Morley SM, Ogden PH, Liovic M, Porter RM, Lane EB (2004) Functional improvement of mutant keratin cells on addition of desmin: an alternative approach to gene therapy for dominant diseases. Gene Ther 11:1290–1295
17. Dallinger G, Puttaraju M, Mitchell LG, et al (2003) Development of spliceosomemediatedRNA-trans- splicing (SMaRT trade mark) for the correction of inherited skin diseases. Exp Dermatol 12:37–46
18. Darling TN, Yee C, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB (1999) Revertant mosaicism: partial correction of a germline mutation in COL17A1 by a frame-resorting mutation. J Clin Invest 103:1371–1377
19. Dellambra E, Vailly J, Pellegrini G, et al (1998) Corrective transduction of human epidermal stem cells in laminin-5-dependent junctional epidermolysis bullosa. Hum Gene Ther 9:1359–1370
20. Dellambra E, Prislei S, Salvati A, et al (2001) Gene correction of integrin beta4- dependent pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa KCs establishes a role for beta4 tyrosines 1422 and 1440 in hemidesmosome assembly. J Biol Chem 276:41336–41342
21. Dunnwald M, Tomanek-Chalkley A, Alexandrunas D, Fishbaugh J, Bickenbach JR (2001) Isolating a pure population of epidermal stem cells for use in tissue engineering. Exp Dermatol 10:45–54
22. Featherstone C (2007) Epidermolysis bullosa: from fundamental molecular biology to clinical therapies. J Invest Dermatol 127:256–259
23. Ferrari S, Pellegrini G, Matsui T, Mavilio F, De Luca M (2006) Gene therapy in combination with tissue engineering to treat epidermolysis bullosa. Exp Opin Biol Ther 6:367–378
24. Gache Y, Baldeschi C, Del Rio M, et al (2004) Construction of skin equivalents for gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Hum Gene Ther 15:921–933
25. Gaspar HB, Thrasher AJ (2005) Gene therapy for severe combined immunodeficiencies. Exp Opin Biol Ther 5:1175–1182

26. Georges-Labouesse E, Messaddeq N, Yehia G, Cadalbert L, Dierich A, LeMeur M (1996) Absence of integrin a6 leads to epidermolysis bullosa and neonatal death in mice. Nature Genet 13:370–373
27. Goto M, Sawamura D, Ito K, et al (2006) Fibroblasts show more potential as target cells than keratinocytes in COL7A1 gene therapy of dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 126:766–772
28. Guerra L, et al (2000) Treatment of «stable» vitiligo by Timedsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts. Arch Dermatol 136:1380–1389
29. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al (2003) LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science 302:415–419
30. Heinonen S, Manniko M, Klement JF, Whitaker-Menezes D, Murphy GF, Uitto J (1999) Targeted inactivation of the type VII collagen gene (Col7a1) in mice results in severe blistering phenotype: a model for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Cell Sci 112:3614–3648
31. Hickerson RP, Smith FJ, Reeves RE, et al (2008) Single-nucleotide-specifics iRNA targeting in a dominant negative skin model. J Invest Dermatol 128:594–605
32. Hofmann Y, Lorson CL, Stamm S, Androphy EJ, Wirth B (2000) Htra2-beta 1 stimulates an exonic splicing enhancer and can restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2). Proc Natl Acad Sci USA 97:9618–9623
33. Howard MT, Shirts BH, Petros LM, Flanigan KM, Gesteland RF, Atkins JF (2000) Sequence specificity of aminoglycoside-induced stop codon readthrough: potential implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 48:164–169
34. Irvine AD, McLean WHI (1999) Human keratin diseases: The increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. Br J Dermatol 140:815–828
35. Jensen TG, Sorensen CB, Jensen UB, Bolund L (2003) Epidermolysis bullosa simplex KCs with extended lifespan established by ectopic expression of telomerase. Exp Dermatol 12:71–77
36. Jiang Q-L, Uitto J (2005) Animal models of epidermolysis bullosa – targets for gene therapy. J Invest Dermatol 124:xi–xiii
37. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, et al (1997) Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. Cell 88:543–551
38. Khavari PA, Rollman O, Vahlquist A (2002) Cutaneous gene transfer for skin and systemic diseases. J Internal Med 252:1–10
39. Kirfel J, Peters B, Grund C, Reifenberg K, Magin TM (2002) Ectopic expression of desmin in the epidermis of transgenic mice permits development of a normal epidermis. Differentiation 70:56–68
40. Kolodka TM, Garlick JA, Taichman LB (1998) Evidence forKCstem cells in vitro: long term engraftment and persistence of transgene expression from retrovirus-transduced KCs. Proc Natl Acad Sci USA 95:4356–4361
41. Lacerra G, Sierakowska H, Carestia C, et al (2000) Restoration of hemoglobin A synthesis in erythroid cells from peripheral blood of thalassemic patients. Proc Natl Acad Sci USA 97:9591–9596
42. Laimer M, Lanschuetzer C, Hintner H, Bauer JW (2006) Current approaches to cutaneous gene therapy. Exp Rev Dermatol 1:833–853
43. Lan N, Howrey RP, Lee SW, Smith CA, Sullenger BA (1998) Ribozyme-mediated repair of sickle betaglobin mRNAs in erythrocyte precursors. Science 280:1593–1596
44. Li A, Pouliot N, Redvers R, Kaur P (2004) Extensive tissue-regenerative capacity of neonatal human keratinocyte stem cells and their progeny. J Clin Invest 113:390–400

45. Liu X, Jiang Q, Mansfield SG, et al (2002) Partial correction of endogenous DeltaF508 CFTR in human cystic fibrosis airway epithelia by spliceosome-mediatedRNAtranssplicing. Nat Biotechnol 20:47–52
46. Lloyd C, Yu Q-C, Cheng J, et al (1995) The basal keratin network of stratified squamous epithelia: defining K15 function in the absence of K14. J Cell Biol 129:1329–1344
47. Lowenstein PR (2003) Virology and immunology of gene therapy, or virology and immunology of high MOI infection with defective viruses. Gene Ther 10:933–998
48. Magin TM, Kaiser HW, Leitgeb S, et al (2000) Supplementation of a mutant keratin by stable expression of desmin in cultured human EBS KCs. J Cell Sci 113:4231–4239
49. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al (2006) Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat Med 12:1397–1402
50. McGrath JA, Gatalica B, Christiano AM, et al (1995) Mutations in the 180-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2), a hemidesmosomal transmembrane collagen (COL17A1), in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Nat Genet 11:83–86
51. McGrath JA, Ashton GH, Mellerio JE, et al (1999) Moderation of phenotypic severity in dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa through in-frame skipping of exons containing nonsense or frameshift mutations. J Invest Dermatol 113:314–321
52. McLean I, Terron A (2002) Ribozyme gene therapy strategies for keratin disorders. J Invest Dermatol 119:268
53. Mecklenbeck S, Compton SH, Mejia JE, et al (2002) A microinjected COL7A1-PAC vector restores synthesis of intact procollagen VII in a dystrophic epidermolysis bullosa KC cell line. Hum Gene Ther 13:1655–1662
54. Meng X, Klement JF, Leperi DA, et al (2003) Targeted inactivation of murine gamma2- chain gene recapitulates human junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 121:720–731
55. Morris RJ, Liu Y, Marles L, et al (2004) Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. Nat Biotechnol 22:411–417
56. Ortiz-Urda S, Thyagarajan B, Keene DR, et al (2002) Stable nonviral genetic correction of inherited human skin disease. Nat Med 8:1166–1170
57. Ortiz-Urda S, Lin Q, Green CL, Keene DR, Marinkovich MP, Khavari PA (2003) Injection of genetically engineered fibroblasts corrects regenerated human epidermolysis bullosa skin tissue. J Clin Invest 111:251–255
58. Ortiz-Urda S, Lin Q, Yant SR, Keene D, Kay MA, Khavari PA (2003) Sustainable correction of junctional epidermolysis bullosa via transposonmediated nonviral gene transfer. Gene Ther 10:1099–1104
59. Ortiz-Urda S, Thyagarajan B, Keene DR, Lin Q, Calos MP, Khavari PA (2003) PhiC31 integrase-mediated nonviral genetic correction of junctional epidermolysis bullosa. Hum Gene Ther 14:923–928
60. Palazzi X, Marchal T, Chabanne L, Spadafora A, Magnol JP, Meneguzzi G (2000) Inherited dystrophic epidermolysis bullosa in inbred dogs: a spontaneous animal model for somatic gene therapy. J Invest Dermatol 115:135–137
61. Pasmooij AMG, Pas HH, Deviaene FCL, Nijenhuis M, Jonkman MF (2005) Multiple correcting COL17A1 mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa. Am J Hum Genet 77:727–740

62. Pasmooij AMG, Pas HH, Bolling MC, Jonkman MF (2007) Revertant mosaicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3. J Clin Invest 117:1240–1248
63. Peters B, Kirfel J, Buessow H, Vidal M, Magin TM (2001) Complete cytolysis and neonatal lethality in keratin 5 knockout mice reveal its fundamental role in skin integrity and in epidermolysis bullosa simplex. Mol Biol Cell 12:1775–1786
64. Pohla-Gubo G, et al (1995) Diminished expression of the extracellular domain of bullous pemphigoid antigen 2 (BPAG2) in the epidermal basement of patients with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 4:199–206
65. Politano L, Nigro G, Nigro V, et al (2003) Gentamicin administration in Duchenne patients with premature stop codon. Preliminary results. Acta Myol 22:15–21
66. Puttaraju M, Jamison SF, Mansfield SG, Garcia-Blanco MA, Mitchell LG (1999) Spliceosome-mediated RNA trans-splicing as a tool for gene therapy. Nat Biotechnol 17:246–252
67. Robbins PB, Lin Q, Goodnough JB, Tian H, Chen X, Khavari PA (2001) In vivo restoration of laminin 5 beta expression and function in junctional epidermolysis bullosa. Proc Natl Acad Sci USA 98:5193–5198
68. Robbins PB, Sheu SM, Goodnough JB, Khavari PA (2001) Impact of laminin 5 beta 3 gene versus protein replacement on gene expression patterns in junctional epidermolysis bullosa. Hum Gene Ther 12:1443–1448
69. Ruzzi L, Pas H, Posteraro P, et al (2001) A homozygous nonsense mutation in type XVII collagen gene (COL17A1) uncovers an alternatively spliced mRNA accounting for an unusually mild form of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 116:182–187
70. Ryan MC, Keesook L, Miyashita Y, Carter WC (1999) Targeted disruption of the LAMA3 gene in mice reveals abnormalities in survival and late stage differentiation of epithelial cells. J Cell Biol 145:1309–1323
71. Sat E, Leung KH, Bruckner-Tuderman L, Cheah KS (2000) Tissue-specific expression and long-term deposition of human collagen VII in the skin of transgenic mice: implications for gene therapy. Gene Ther 7:1631–1639
72. Schuilenga-Hut PHL, Scheffer H, Pas HH, Nijenhuis M, Buys CHCM, Jonkman MF (2002) Partial revertant mosaicism of keratin 14 in a patient with recessive epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 118:626–630
73. Seitz CS, Giudice GJ, Balding SD, Marinkovich MP, Khavari PA (1999) BP180 gene delivery in junctional epidermolysis bullosa. Gene Ther 6:42–47
74. Singh A, Ursic D, Davies J (1979) Phenotypic suppression and misreading Saccharomyces cerevisiae. Nature 277:146–148
75. Smith FJD, Morley SM, McLean WHI (2004) Novel mechanism of revertant mosaicism in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol 122:73–77
76. Spirito F, Charlesworth A, Linder K, Ortonne JP, Baird J, MeneguzziG(2002) Animal models for skin blistering conditions: absence of laminin 5 causes hereditary junctional mechanobullous disease in the Belgian horse. J Invest Dermatol 119:684–691
77. Tumbar T, Guasch G, Greco V, et al (2004) Defining the epithelial stem cell niche in skin. Science 303:359–363
78. Uitto J, Pulkkinen L (2001) Molecular genetics of heritable blistering disorders. Arch Dermatol 137:1458–1461

79. Vailly J, Gagnoux-Palacios L, Dell'ambra E, et al (1998) Corrective gene transfer of KCs from patients with junctional epidermolysis bullosa restores assembly of hemidesmosomes in reconstructed epithelia. Gene Ther 5:1322–1332
80. van der Neut R, Krimpenfort P, Calafat J, Niessen CM, Sonnenberg A (1996) Epithelial detachment due to absence of hemidesmosomes in integrin b4 null mice. Nature Genet 13:366–369
81. Van den Driessche T, Collen D, Chuah MK (2003) Gene therapy for the hemophilias. J Thromb Haemost 1:1550–1558
82. Vogel J (2003) The virtue of tolerance. J Invest Dermatol 120:610–615
83. Wagner KR, Hamed S, Hadley DW, et al (2001) Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. Ann Neurol 49:706–711
84. Wally V, Klausegger A, Koller U, et al (2008) 50 trans-splicing repair of the PLEC1 gene. J Invest Dermatol 128:568–574
85. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al (2003) Gentamicin-induced correction of CFTRfunction in patients with cystic fibrosis andCFTR stop mutations.NEngl JMed 349:1433–1441
86. Woodley DT, Krueger GG, Jorgensen CM, et al (2003) Normal and gene-corrected dystrophic epidermolysis bullosa fibroblasts alone can produce type VII collagen at the basement membrane zone. J Invest Dermatol 121:1021–1028
87. Woodley DT, Keen DR, Atha T, et al (2004) Intradermal injection of lentiviral vectors corrects regenerated human dystrophic epidermolysis bullosa skin tissue in vivo. Mol Ther 10:318–326
88. Woodley DT, Keen DR, Atha T, et al (2004) Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. Nat Med 10:693–695
89. Woodley DT, Remington J, Huang Y, et al (2007) Intravenously injected human fibroblasts home to skin wounds, deliver type VII collagen, and promote wound healing. Mol Ther 15:628–635

4. Vivir con epidermólisis bullosa

4.1 Vigilancia de las complicaciones extracutáneas

Jo-David Fine

Como se ha comentado ya con detalle a lo largo de esta monografía, en la EB hereditaria pueden aparecer diversas complicaciones extracutáneas, ya que prácticamente cualquier órgano que tenga una superficie o un revestimiento epitelial presenta riesgo de inestabilidad mecánica y formación de ampollas, al menos a nivel microscópico. Entre estos órganos se encuentran la capa externa del ojo (Cap. 2.2.1), la cavidad oral (Cap. 2.2.3), el esófago, el intestino delgado, el grueso y el ano (Cap. 2.2.4), el árbol traqueolaríngeo (Cap. 2.2.2), el riñón (Cap. 2.2.6) y otras porciones del aparato genitourinario (Cap. 2.2.6), incluida la vagina. Además, algunos pacientes presentan riesgo de deformidades musculoesqueléticas de partes acras (Cap. 2.2.5), distrofia muscular o miocardiopatía dilatada (Cap. 2.2.6). Otros, pueden presentar en fases avanzadas cánceres de origen cutáneo (Cap. 2.1.3), principalmente carcinomas espinocelulares o epidermoides, muchos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Aunque existe una amplia gama en la extensión y la gravedad de cada una de estas complicaciones, muchas de ellas pueden ser extremadamente graves e incluso discapacitantes.

Se sabe también que el riesgo de cada una de estas numerosas complicaciones varía tanto con la edad como con el tipo o subtipo de EB. Por ejemplo, el riesgo de aparición y el acumulado de presentar estenosis esofágica es diferente al de formación de estenosis o estrechamientos en las vías respiratorias superiores; también presentan grandes variaciones en cuanto al subtipo de EB. De forma similar, los carcinomas espinocelulares, frecuentes en pacientes con EBDR-HS, no aparecen hasta por lo menos el principio de la segunda década de la vida, mientras que los melanomas malignos, una complicación mucho más rara en el mismo subtipo de EB, parece que sólo aparecen en los primeros años de la infancia.

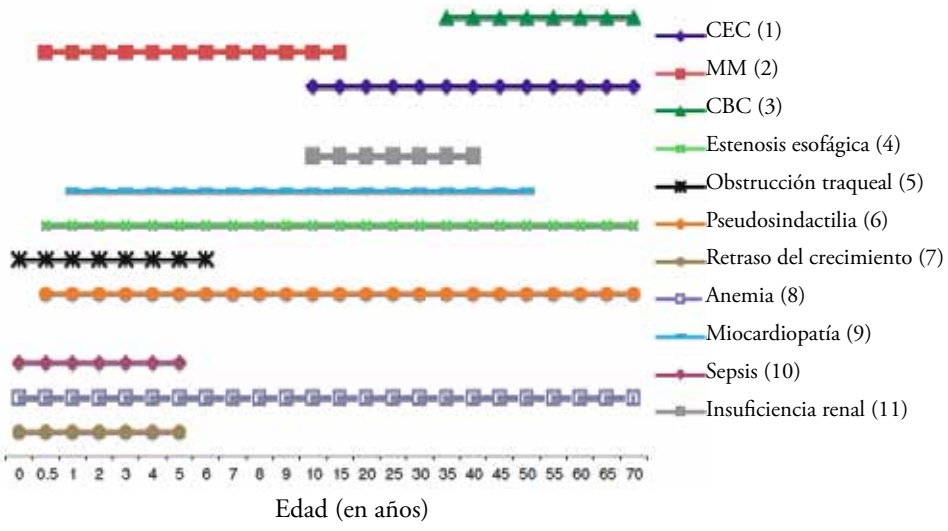


Fig. 4.1-1. Esquema de comienzo de la vigilancia. Tipos o subtipos de EB: 1) EBDR, EBJ (poco frecuente); 2) EBDR-HS; 3) EBS-DM; 4) EBDR > EBJ > EBDD; 5) EBJ; EBS-DM (rara); 6) EBDR > EBDD > EBJ (rara); 7) EBDR-HS; EBJ-H; EBS-DM; 8) EBDR; EBJ; 9) EBDR-HS > EBJ-nH > EBDR-nHS; 10) EBJ > EBS-DM y EBDR-HS; 11) EBDR-HS > EBDR-nHS > EBJ-nH

Está claro, por tanto, que debe realizarse una vigilancia meticulosa en los pacientes con estos subtipos de EB, pues la mayor parte de ellos tienen riesgo de presentar complicaciones concretas. Al mismo tiempo, la vigilancia innecesaria únicamente servirá para añadir ansiedad al paciente con EB o a su familia. Por consiguiente, ¿cuándo está indicado comenzar a asesorar a los padres de un niño con EB sobre el riesgo de problemas extracutáneos concretos y pasar a realizar pruebas diagnósticas para el diagnóstico precoz?

En la Figura 4.1-1 se representan gráficamente las edades a las que aparecen muchas de las complicaciones extracutáneas más frecuentes. En la leyenda de la figura se resumen las frecuencias relativas de cada una, estratificadas según el subtipo de EB. En otro lugar de esta monografía se puede encontrar un análisis más preciso de los datos, clasificados según cada uno de los principales subtipos de EB y basado en los análisis de supervivencia realizados en la gran cohorte de pacientes del National EB Registry de EEUU.

4.2 Vivir con EB – repercusiones sobre la vida diaria

Anja Diem

Introducción

La EB supone un reto para toda la vida, dependiendo no sólo de la gravedad de la enfermedad, sino también de la presencia de complicaciones secundarias; por ejemplo, deformidades musculoesqueléticas o problemas para la ingesta de alimentos. Cuando se habla de pacientes que tienen formas leves de EB, no significa que se esté trivializando su enfermedad. Simplemente significa que esos niños o adultos tienen problemas que a menudo resultan más fáciles de resolver. Los problemas causados por la enfermedad pueden ser pequeños o muy estresantes, partiendo de las miradas de nerviosismo que no pretenden ser malévolas ni críticas, pero que pueden ser muy hirientes y a veces incluso malintencionadas. Este comportamiento involuntario de los demás puede hacer que el paciente con EB se sienta cada vez más retraído, llegando a evitar el contacto con los demás. La información y las explicaciones sobre la enfermedad y los problemas asociados a ella, puede llevar en muchos casos a una actitud de respeto y comprensión hacia la persona que realmente se merece.

Vivir con una enfermedad especial como la EB, aunque se intente llevar una vida normal, con sus momentos buenos y malos, éxitos y fracasos, deseos y sueños, virtudes y defectos, tiene sus dificultades. Cada forma de EB tiene sus propios problemas especiales. Igual que cada persona tiene una personalidad diferente, la enfermedad de un paciente no puede compararse necesariamente con la de otro. En este capítulo intentaré resumir las responsabilidades y los retos a los que nos enfrentamos en nuestra consulta, incluidos aquellos que no están necesariamente relacionados de manera directa con la enfermedad subyacente de nuestros pacientes.

Los pacientes con EB presentan problemas médicos y quirúrgicos inesperados, como cualquier otra persona. Sin embargo, la presencia de estas enfermedades puede a veces empeorar la genodermatosis subyacente. Los pacientes con EB, incluso aquellos con una afectación

cutánea relativamente localizada, pueden experimentar dolor moderado a intenso, causado simplemente por la bipedestación, el caminar, estar tumbado o incluso estar sentado. La afectación sintomática de la cavidad oral puede impedir la alimentación, con el consiguiente efecto negativo sobre el estado nutritivo. Los pacientes con EB pueden presentar ampollas muy dolorosas en los ojos que les llegan a impedir la visión durante días. Está claro que esta enfermedad y sus efectos secundarios tienen una gran influencia en la vida diaria, impidiendo a los pacientes participar en numerosas actividades que se suelen dar por supuestas. Simplemente el hecho de tener que participar con limitaciones y de ausentarse a menudo de la escuela o el trabajo, tiene resultados negativos. Otro factor importante es el tiempo necesario para realizar las actividades de la vida diaria, el cuidado de las heridas, el tratamiento y la preparación de las comidas, comer y bañarse. Por tanto, son los pacientes los que tienen que encontrar el equilibrio correcto entre el tratamiento y los cuidados que realmente necesitan. Es necesario establecer un horario con tiempo necesario para el tratamiento y la higiene, aunque a menudo no hay tiempo suficiente para hacer todas las tareas necesarias. Por consiguiente, tanto los pacientes como sus cuidadores tienen que aprender a prescindir de acciones innecesarias y a realizar las tareas verdaderamente importantes. Por supuesto, a menudo a los padres y cuidadores les resulta difícil tomar estas decisiones. Es preciso encontrar tiempo para cambiar los vendajes y también para ir al colegio o al trabajo, para el ocio y estar con los amigos y todas esas pequeñas cosas que llenan la vida diaria de cada persona. Esto es mucho más fácil de decir que de hacer, aunque la mayor parte de las familias con EB encuentran de alguna forma la manera de cubrir todas estas necesidades, estableciendo rutinas y prioridades.

Información general

La adaptación del hogar y del lugar de trabajo se deben planificar de forma diferente. En cualquier caso, es preciso contar con un lugar apartado para el cambio de los apósitos. En condiciones ideales, esto debería hacerse en un cuarto de aseo con una bañera o una ducha.

Fig. 4.2-1. Un niño con EB realizando el cambio diario de apósitos.

Resulta mucho más fácil y menos doloroso para el paciente con EB retirar los apósitos si previamente los ha humedecido con agua (Fig. 4.2-1). De esa forma, se reduce también el tiempo necesario diariamente para esta tares. El lugar en el que se tumba la persona para el cambio de los vendajes, debe también estar acolchado. Igualmente, debe adaptarse a la altura del cuidador. Para ayudar a distraer a la persona durante esta tarea a menudo tediosa y dolorosa, por lo general resulta de gran utilidad tener una TV, una radio o un aparato de música. A veces es necesario realizar costosas adaptaciones en el hogar para poder utilizar una silla de ruedas. El asiento debe de estar acolchado y se recomienda utilizar un almohadillado antideslizante. Serán necesarias otras muchas medidas de adaptación, dependiendo de las circunstancias concretas de cada paciente.

Vestido (Fig. 4.2-2) y calzado

Un tema muy importante es el del vestido. La ropa debe ser blanda y sin puntos de presión ejercidos por botones o costuras. Está claro que debe evitarse la ropa demasiado ajustada o que dé demasiado calor. Los tejidos que son especialmente bien tolerados por los pacientes con EB son algodón, rayón o viscosa y seda. Se pueden colocar apósitos protectores debajo de la ropa y sobre aquellas zonas más propensas al roce o los traumatismos, con el fin de evitar mayores roces y por tanto la formación de ampollas. Por desgracia, en el caso de los niños a menudo resulta difícil encontrar ropa que sea funcional y al mismo tiempo «fresquita» y de moda.

Fig. 4.2-2. Ropa adecuada para el invierno austriaco.

Resulta especialmente importante encontrar calzado que se ajuste bien; de lo contrario, se formarán ampollas. Los zapatos no deben ser ni demasiado grandes ni demasiado pequeños y estar confeccionados con un material que sea blando y resistente al mismo tiempo. Es preciso evitar la sudoración a toda costa, ya que el sudor contribuye a la aparición de ampollas, especialmente en pacientes con EB simple de Weber-Cockayne. La suela del zapato debe ser plana. Por desgracia, los zapatos de cuero pueden transmitir el calor del pavimento a las plantas de los pies; y también pueden ser bastante rígidos hasta que se han usado unas cuantas veces. Por tanto, en algunos niños favorecen la formación de ampollas. A menudo, encontrar el tipo de zapatos más adecuado supone una carga económica importante para los padres de niños con EB, ya que suelen ser bastante caros. Los zapatos ortopédicos son especialmente buenos y además proporcionan apoyo, por lo que resultan muy beneficiosos para aquellos pacientes que necesitan calzado con tacones de diseño especial y plantillas.

EB y los deportes

Los deportes y la movilidad son necesarios para reforzar los músculos y los huesos, para el mantenimiento y la eficacia de las funciones del organismo y para reforzar la confianza en uno mismo y crear una imagen corporal positiva. Se sabe que la participación en cualquier deporte es buena para la salud en general y se ha demostrado que influye en otras enfermedades coexistentes. Naturalmente, esto también resulta evidente en las personas con EB. Sin embargo, la realización de deporte debe de estar razonablemente limitada, dada la facilidad con que se producen lesiones en la piel. Sin embargo, y a pesar de ello, los pacientes con EB necesitan realizar bastante ejercicio diariamente, empezando ya desde la infancia, época en la que se debe apoyar y estimular la movilidad natural. Se aplicarán vendajes en las zonas especialmente vulnerables, lo que puede resultar extremadamente útil en esta época. Se debe permitir a los niños que jueguen sin demasiadas restricciones, para que sean capaces de aprender sus propias limitaciones y, al mismo tiempo, mejorar su coordinación (Fig. 4.2-3). Esto último es muy importante, ya que una mala coordinación limita la movilidad y puede crear inseguridad y aumentar el riesgo de lesiones.

La participación en algunos deportes es importante, no sólo en la infancia. El ejercicio y los deportes continuarán siendo importantes durante toda la vida. ¿Qué tipos de ejercicios son los más adecuados para personas con EB? Esto dependerá de la extensión y la gravedad de la afectación cutánea, así como del estado general de salud del niño. Se pueden practicar casi todo tipo de deportes (en algunos casos incluso fútbol y esquí) y sería aconsejable permitir al niño que intente este tipo de actividad, siempre que sea físicamente razonable y que sea capaz de aprender las limitaciones impuestas por su enfermedad. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, es importante y aconsejable realizar una consulta individualizada.

Fig. 4.2-3. a) y **b)** Emanuel «cazando mariposas»; **c)** Jenny en un caballito balancín; **d**) Valentín durante actividades al aire libre.

Fig. 4.2-4. Alois con su perro guía Sunny.

Animales domésticos

El hecho de que una persona padezca EB no es razón para que no tenga un animal doméstico (a menos que exista un problema de alergia añadido). Más bien al contrario, la relación con un animal doméstico puede tener un efecto muy agradable sobre la propia autoestima de la persona. La amistad, la fidelidad y el amor que proporciona un animal a su dueño pueden ayudar a hacer más llevaderas las dificultades de la vida diaria. Siempre que lo permita el tiempo disponible, la situación económica, el espacio y la paciencia, el amor y la disposición a asumir responsabilidades, se debe considerar seriamente la conveniencia de tener un animal doméstico. Resultan especialmente útiles los perros guía entrenados (Fig. 4.2-4), pero existe la posibilidad de tener casi cualquier animal.

Planificación de las vacaciones

A la hora de planificar las vacaciones es esencial organizarlas adecuadamente. Hay muchas posibilidades, pero lo que hay que pensar en última instancia es en lo que sea mejor para el niño con EB y para su familia. Las vacaciones ideales serían aquellas que ofrezcan algo diferente a la vida diaria y al mismo tiempo resulten relajantes y libres de estrés. Por supuesto que eso también dependerá de las posibilidades económicas de cada uno, de la edad de los niños (tanto del afectado como de los no afectados) y de otros factores relacionados.

Un punto de gran importancia es el tiempo. Condiciones como el calor seco extremo o el frío glacial (Fig. 4.2-2) pueden tener efectos negativos en personas con EB. Si se decide pasar las vacaciones en las regiones del sur o en climas calurosos, es mejor no ir en pleno verano, cuando hace más calor, y asegurarse de que existe climatización en las habitaciones. Para la mayor parte de pacientes con EB es mejor un clima neutro, aunque unos días al sol, con la arena de la playa y el mar, pueden ayudar a mejorar la salud de la piel.

Durante las visitas a ciudades, es esencial elegir el transporte correcto. No son aconsejables los paseos largos, por lo que las visitas turísticas a ciudades y museos sólo deberán

Fig. 4.2-5. a) Dominik y su ordenador; **b)-d)** Dibujar es importante para el uso de los dedos. **c)** Serina; **d)** Martin; **e)** «Pueblo nevado», tarjeta de navidad.

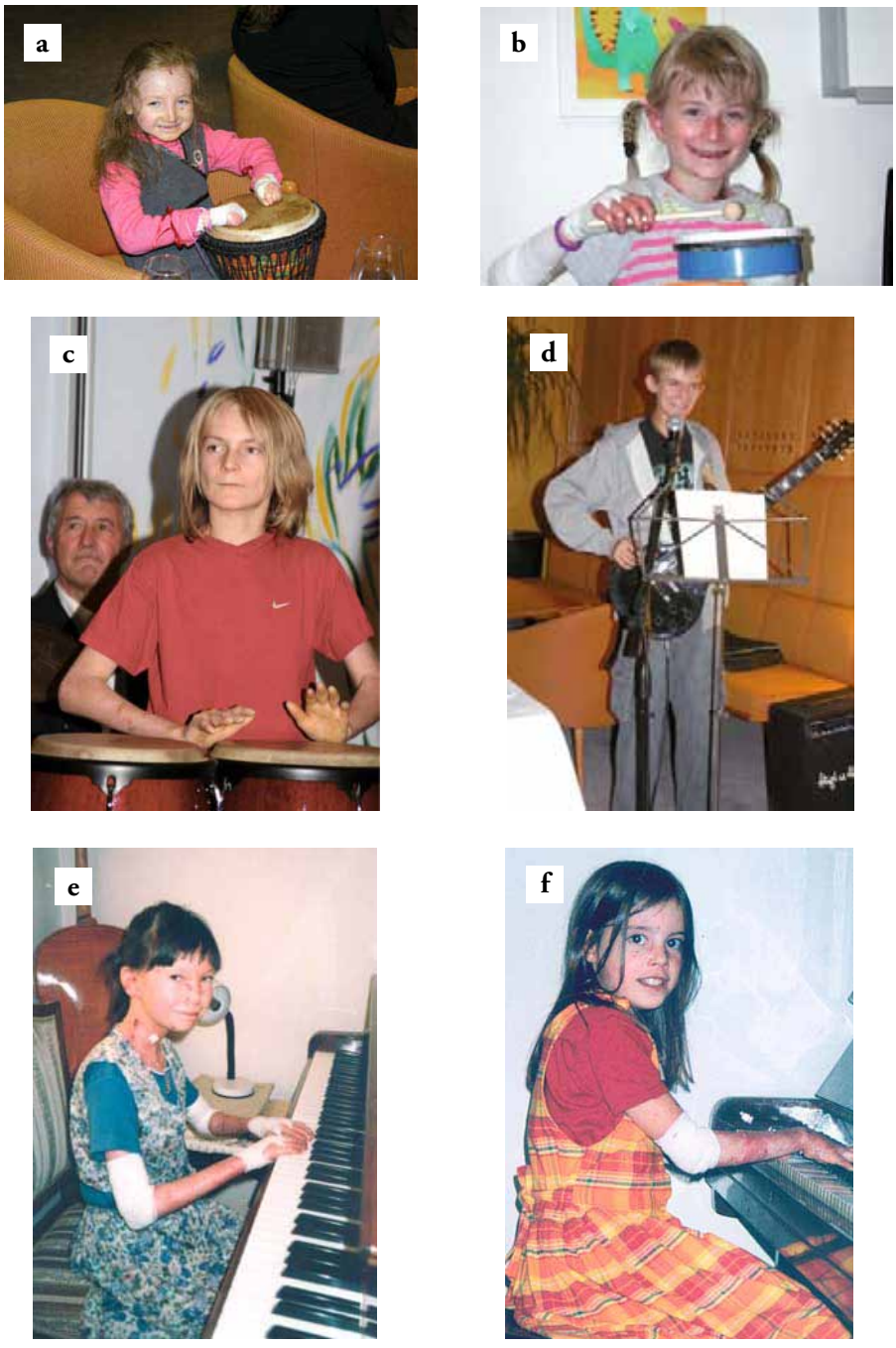


Fig. 4.2-6. Violetta **(a)** y Nina **(b)** haciendo de percusionistas. **c)** El percusionista, Valentin, ¡podría llegar a ser profesional! **d)** ¿O mejor la guitarra? Janina **(e)** y Lena **(f)** tocando el piano.

realizarse tras una cuidadosa planificación. Es inevitable la necesidad de tiempo y ayuda añadidos para el uso de una silla de ruedas.

Aficiones

Para aquellas personas con EB, cuyas decisiones y posibilidades a lo largo de su vida están limitadas, las aficiones tienen especial importancia. Dada la necesidad de organizar estrictamente cada día, las aficiones suponen un equilibrio y una posibilidad de relajación. Actividades artísticas, como dibujar y pintar (Fig. 4.2-5), coleccionar algo, leer, tocar algún instrumento musical (Fig. 4.2-6), cantar y otras actividades recreativas, son perfectamente posibles y habitualmente se disfrutan mucho.

Medicina alternativa

Como sucede con otras enfermedades crónicas que no tienen una verdadera curación, los padres y familiares de un niño con EB tarde o temprano terminan buscando en tipos «alternativos» de medicina, con la esperanza de que puedan ayudarles a cambiar el curso de la enfermedad de su familiar. Y, de hecho, hay muchos abordajes poco convencionales que han logrado resultados beneficiosos, tanto objetivos como subjetivos, en casos individuales. Cuando no existe preocupación por la seguridad del paciente, el personal médico y de enfermería deberían estar abiertos a escuchar sobre nuevos tratamientos, incluidos los considerados habitualmente como alternativos, y a compartir con los pacientes y sus familias toda la información que pudieran tener acerca de dichas formas de tratamiento. Así mismo, deberían estar dispuestos a ayudarles a comparar los riesgos y posibles efectos beneficiosos de los nuevos tratamientos con los ya disponibles. Por desgracia, aunque existen muchas comunicaciones esporádicas de efectos beneficiosos, la mayor parte de ellas están basadas en observaciones realizadas en uno solo o unos pocos pacientes, lo que hace imposible realizar una valoración crítica de su validez, eficacia y seguridad. Sin embargo, ante la más mínima preocupación, es deber del médico seguir la máxima de «lo primero es no dañar». Es de esperar que algún día sea posible comparar de forma más rigurosa datos obtenidos con mayor número de pacientes, para comprobar si alguno de estos «tratamientos alternativos» podría ayudar de forma significativa a enriquecer la calidad de vida de pacientes con EB.

Coste

Un problema a veces muy importante en las enfermedades crónicas es la carga económica que conllevan. ¿De qué recursos se dispone para cubrir los costes relacionados con la adaptación

al espacio habitable, el material necesario y el apoyo prestado por el personal asistencial? ¿De dónde procede el dinero necesario para pagar las cosas esenciales para vivir o para las cosas que simplemente hacen la vida más fácil y agradable? Afortunadamente, en Austria la asistencia sanitaria está garantizada por los seguros obligatorios, también para personas con EB. Sin embargo, en otros países es en este caso cuando empiezan los problemas, ya que el coste del material de curas, los tratamientos frecuentes y las operaciones puede no estar totalmente cubierto por los respectivos sistemas sanitarios de cada país. En muchos países, ni siquiera cuentan con cobertura de la asistencia médica o no se puede acceder a ella. Incluso en países en los que el sistema de seguros incluye la cobertura de las enfermedades crónicas, es posible que no cubra la totalidad de los costes, obligando a la familia a financiar al menos una parte ellos mismos. No resulta muy fácil incorporar las necesidades sanitarias especiales de los pacientes con EB, puesto que pueden ser muy variables, a un sistema de seguros sanitarios demasiado estructurado. Por tanto, es esencial que las compañías aseguradoras estén dispuestas a ayudar a las familias a desarrollar soluciones individualizadas en cuanto a los cuidados y a la cobertura. Es posible que los seguros sanitarios no se hagan cargo de los costes relacionados con las medidas para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EB, en contraposición con la cobertura de los tratamientos esenciales. Por ejemplo, el material adicional necesario en el hogar, el mobiliario especial, los alimentos especiales o las horas necesarias para el tratamiento, deberán ser financiadas por otras vías. Las familias afectadas necesitarán ayuda en su búsqueda de todas las posibles fuentes de ayuda económica. Estas opciones serán muy variables, no sólo entre países, sino también de una ciudad a otra. Afortunadamente, en algunos países, como Austria, existe ayuda económica para pacientes con EB y sus familias, a través de grupos locales o nacionales de ayuda a la EB. Sin embargo, estas organizaciones a menudo no cuentan con fondos suficientes para cubrir por sí solas las necesidades económicas de todos sus pacientes. Es, por tanto, absolutamente imprescindible que un asistente social cualificado forme parte del equipo de asistencia global de todo paciente con EB.

Etapas basadas en la edad

Recién nacidos

Cuando nace un niño y se sospecha que pueda padecer EB, es una reacción normal que se planteen numerosas preguntas. En los primeros días de vida del niño, los padres atravesarán por muchos altibajos emocionales. Desde el momento en que los padres se dan cuenta de que «algo no va bien» con su bebé, hasta que se llega al diagnóstico definitivo, experimentarán sentimientos de inseguridad y ansiedad, aunque cada persona reacciona de manera diferente, dependiendo de las circunstancias en las que haya nacido el niño. Durante este período de tiempo especialmente estresante, los padres necesitan recibir apoyo emocional de todos los implicados en el cuidado de su hijo. Una vez realizado el diagnóstico exacto, es necesario

informar a los padres sobre las necesidades especiales que va a tener su hijo a consecuencia de padecer la EB. Los padres tienen derecho a conocer lo que va a suceder con su hijo y se deben proporcionar todos los detalles del diagnóstico sin demora, aunque sean graves.

Es preciso que el médico elija un lugar adecuado para comentar el diagnóstico, en el que pueda hablar tranquilamente con la familia sin ser molestados. También deberá contar con tiempo suficiente para que pueda contestar de la forma más completa posible a todas las preguntas que plantee la familia. Sin embargo, lo más probable es que todo esto no suceda en la primera entrevista. Cuando los padres reciben por primera vez la noticia del diagnóstico, es comprensible que necesiten un tiempo para poder asimilar y comprender la información que se les está proporcionando, incluso después de haber planteado varias preguntas. Por eso es importante mantener más de una reunión con la familia. El diagnóstico del bebé, la causa de la enfermedad, los síntomas que presentará y los problemas que probablemente le originará la EB, deben ofrecerse a los padres con empatía y franqueza. Al mismo tiempo, es esencial decir a los padres que nunca es posible predecir con exactitud cómo será la vida para un niño en concreto, dada la gran variabilidad del curso clínico dentro del mismo subtipo de EB, e incluso dentro de la misma familia. Aunque, ¡siempre hay que expresar esperanza! Se debe tratar a los padres con respeto y ofrecerles el apoyo emocional necesario para que acepten a su hijo tal y como es. Es necesario que los padres reciban amplia información y que confíen en sus médicos para poder afrontar la nueva situación a la que se enfrentan.

El niño nacido con EB o que se sospecha que tiene EB tiene las mismas necesidades que cualquier otro recién nacido. Los sentimientos de cercanía y seguridad y un entorno estimulante (color; fotos; movimiento) ayudarán. Debido a la vulnerabilidad de su piel, también necesitarán una meticulosa asistencia médica y de enfermería, para lo cual será necesario contar con una organización de asistencia de terapeutas y personal de enfermería cualificados. Los padres deberán aprender lo antes posible a cuidar ellos mismos de sus bebés, aprendiendo a proporcionarles proximidad física sin causarles daño de forma inadvertida. Nunca se debe levantar a un niño con EB sujetándolo por los brazos, ya que la piel en esta zona se lesiona con mucha facilidad. Es mejor utilizar una almohada o una manta gruesa para sujetar o transportar al bebé. También es importante evitar el uso de material adherente (v. también Cap. 3.3). Será necesario educar a los padres acerca de los materiales para apósitos más adecuados (Cap. 3.1.1) para ser utilizados en la piel con EB. Los electrodos adhesivos deberán evitarse a menos que haya una necesidad importante para usarlos. Sin embargo, por lo general no hay otras formas de colocarlos sin dañar la piel con EB (véase Fig. 3.3-2d).

Lactancia materna

Cuando la madre de un niño con EB puede amamantar a su hijo, es realmente muy beneficioso para el valor nutritivo que aporta al niño (Cap. 3.4). Al mismo tiempo, puede faci-

litar el establecimiento de un vínculo positivo entre madre e hijo, lo que por otro lado está dificultado en muchas ocasiones por la situación tan estresante. En las formas más graves de EB que van acompañadas de afectación de la mucosa bucal, la lactancia materna es la forma más suave de proporcionar la ingesta de nutrientes. Sin embargo, si por alguna razón no fuera posible la lactancia materna, la madre no debe estresarse por no poder alimentar directamente a su hijo. El niño con EB puede ser alimentado con la leche extraída de la madre por medios mecánicos. Como alternativa, se puede utilizar leche maternizada. Si el bebé tiene afectación sintomática de la cavidad bucal, puede utilizarse una tetina especial (Habermann Sauger®), para reducir el dolor y el traumatismo durante la alimentación.

Alta hospitalaria

El alta hospitalaria es posible tan pronto como los padres se sienten seguros para cuidar de su hijo. Es necesario organizar los preparativos para la transición con suficiente antelación

Fig. 4.2-7. a) La familia de EB Austria; **b**) Familias con EB visitan juntas el zoo.

al día real del alta. Al principio, los padres necesitarán una persona de contacto con la que puedan contar en cualquier momento en caso de surgir dudas o problemas. Necesitarán también establecer relación con un médico de familia o un pediatra de su localidad, que esté dispuesto a hacerse cargo de la asistencia diaria del lactante. Es importante recordar que el cuidado de un niño pequeño con EB exige un trabajo intensivo y también tiempo. Será necesario disponer de un lugar adecuado para realizar las curas de las heridas y los vendajes de manera óptima. Siempre que sea posible, sería útil contar con personal de enfermería de asistencia domiciliaria para ayudar a los padres en estos momentos especialmente difíciles. Pero, aun contando con personal de enfermería, los padres necesitarán la ayuda de amigos y familiares que estén familiarizados con los cuidados que necesita el bebé.

A los padres les resultará de gran utilidad el contacto con otros padres de niños con EB (Fig. 4.2-7), ya que es una buena forma de encontrar apoyo, tanto físico como emocional, durante los primeros días de estancia en el hogar. Hemos podido comprobar que en estos primeros días, el mayor reto al que se enfrentan los padres es intentar decidir qué problemas se deben a los efectos y características especiales de la EB y cuáles son simplemente necesidades normales de los bebés. Una buena vigilancia y valoración del bebé por parte de los padres y cuidadores, y la comunicación entre los padres y el médico encargado de la asistencia del niño, son esenciales para prestar la asistencia más adecuada.

La cuna del bebé debe tener un acolchado blando, como «borreguillo», en el fondo y los laterales de la cuna deberán están cubiertos por material blando para evitar las lesiones. No se debe utilizar la cama para cambiar los apósitos del niño, ya que podría relacionarla con manipulaciones desagradables y dolorosas. La cama debe convertirse en un lugar de descanso seguro para el bebé, para que cuando sea algo más mayor pueda buscar en ella un refugio seguro.

Niño en edad preescolar

Desarrollo de las habilidades motoras

Cuando el niño llega a la edad preescolar, padres y cuidadores se enfrentan a un nuevo reto. Pronto, empezará a sentarse y a intentar gatear. Es normal que en esta fase se produzcan accidentes menores o, incluso a veces, importantes. Cuando un niño con EB tiene un accidente, casi siempre va acompañado de la aparición de ampollas y después de dolor. Es comprensible que los padres quieran proteger a su hijo frente a los accidentes y el dolor, ya que no desean verle sufrir. También es importante que el niño descubra por sí mismo su capacidad física y cuáles son sus propios límites. Será preciso encontrar un equilibrio entre

la protección de los padres y los deseos del niño, que permita a los padres proteger al niño y, sin embargo, permitirle que explore nuevas cosas. Este es un reto importante para toda la familia. Es necesario asesorar a los padres acerca de que la relativa vulnerabilidad de la piel del niño está a menudo relacionada con el tipo de EB que padece y que a todos los niños con EB se les debe dejar cierto margen de libertad. Habrá que informar a los padres sobre las medidas de protección que deben imponer, como las técnicas de vendaje para rodillas y codos, de forma que el lactante pueda gatear sin producirse lesiones graves, y para los pies cuando comienza a dar sus primeros pasos.

Se recomienda la consulta precoz con un fisioterapeuta y un terapeuta ocupacional para evaluar los problemas de movilidad cinética que a menudo terminan provocando discapacidades funcionales. Las actuaciones precoces pueden modificar estas limitaciones y ayudar al desarrollo físico del niño (Cap. 3.5).

En los niños que padecen el tipo de EB que provoca limitación progresiva de los movimientos de los dedos, de las manos e incluso de la lengua, impidiéndoles abrir la boca, se deben realizar ejercicios divertidos dentro de un ambiente de juego, para ayudar a retrasar o prevenir la aparición de contracciones. Por desgracia, la práctica demuestra que no es del todo posible detener este proceso restrictivo en todos los niños con afectación grave, aunque con los ejercicios se puede conservar el movimiento que todavía tienen. Los ejercicios de la boca, por ejemplo, se pueden realizar haciendo muecas y sonrisas delante de un espejo,

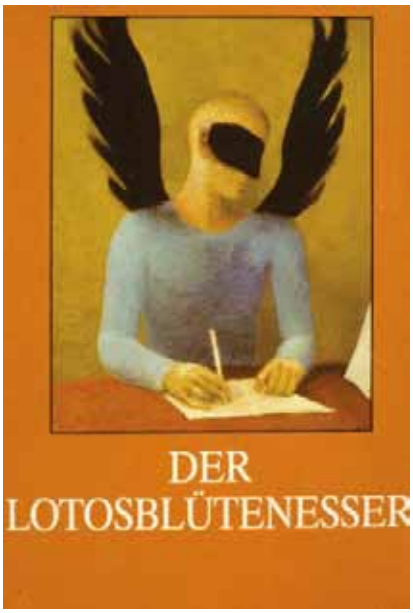


Fig. 4.2-8. El autor es un paciente con EB.

soplando burbujas de jabón y, lo mejor de todo, cantando, algo que a la mayoría de los niños les encanta.

Promoción de las habilidades intelectuales

Dentro de las decisiones más importantes para el futuro del niño están las que ayudan al desarrollo de todos sus sentidos y a la mejora de sus habilidades físicas e intelectuales (Fig. 4.2-8). En años posteriores, serán los talentos del niño y sus habilidades especiales las que podrán compensar, al menos parcialmente, las limitaciones causadas por las discapacidades físicas que puedan desarrollar.

Información sobre la enfermedad

Resulta de gran utilidad enseñar al niño en palabras sencillas la vulnerabilidad de la piel. En la escuela infantil, el niño deberá enfrentarse a preguntas frecuentes y a la falta de comprensión. Cuanto más seguro esté el niño acerca de lo que conoce de su enfermedad, más fácil le resultará afrontar situaciones inesperadas. En esta etapa, es importante tener compañeros de juegos de la misma edad, que deberán estar informados sobre esta rara enfermedad, de forma que tanto los padres como el niño puedan aprender a afrontar tanto las posibles reacciones positivas como las negativas. Un requisito básico para vivir con una enfermedad crónica grave, como la EB, es una autoestima positiva. Es importante que todos los implicados en el cuidado de los niños con EB, les den el apoyo que necesitan para lograrlo.

Cambios de apósitos (Cap. 3.1.1)

Durante la primera infancia, sin duda aparecerán dificultades durante el cambio de vendajes, ya que a menudo duele y se necesita mucho tiempo para ello. El dolor y las molestias pueden causar ansiedad en el niño y en los padres. La sensación de impotencia y de encontrarse a merced de alguien, puede enfadar al niño con EB y llevarle a un estado de furia que puede ser muy difícil de controlar. Durante este difícil período de la vida, posiblemente sean necesarios consejo y apoyo. No siempre es físicamente posible para los padres proporcionar un cuidado óptimo de las heridas, siguiendo un plan de asistencia sofisticado, todos los días de la semana, debido a los otros problemas y conflictos que pueden aparecer de forma inesperada. A pesar de ello, los padres necesitan que alguien les diga que lo están haciendo bien. Durante los años que tienen por delante, necesitan reforzar la confianza en ellos mismos, pues sus hijos necesitarán cambio de vendajes varias veces a la semana. Hay que utilizar todos los trucos posibles para distraer al niño. Algunas técnicas con éxito demostrado son relatar o escuchar historias en CD o cintas, o también ver vídeos y DVD. Además, el niño necesita aprender técnicas de relajación (¡y también los padres!) y existen muchas formas para aprenderlas.

Niños en edad escolar

Comienzo del colegio

Muchos temores acompañan al niño (y a los padres) en los primeros días de colegio, que no sólo están relacionados con las necesidades de aprendizaje. ¿Le aceptarán sus compañeros de clase, encontrará algún amigo, es la escuela estructuralmente segura? ¿Tendrá que caminar mucho para ir de una clase a otra? ¿Hay zonas peligrosas en la clase, en las que el niño pueda dañarse? ¿Hay algún lugar tranquilo para que el niño descanse? ¿Tendrá el niño un profesor que empatize con él, que le cuide y que tenga paciencia? ¿Cuenta el profesor con tiempo suficiente dentro de su jornada laboral para, además de realizar sus tareas docentes habituales, dedicarle algo de energía al cuidado de las necesidades especiales de un niño con EB? Estas preguntas y preocupaciones sólo tendrán respuesta cuando exista una buena relación entre padres y colegio. Como una de las partes implicadas, es necesario que los padres proporcionen información sobre la EB a los profesores y resto de personal del colegio, y también sobre las necesidades extraordinarias del niño durante el tiempo que permanezca en el colegio a los compañeros de clase y profesores. Dada la rareza de esta enfermedad, no es extraño que un niño con EB sea el primero que acuda con esa enfermedad al colegio.

Antes de esto, los padres deberán también recopilar suficiente información de la administración del colegio y de otros padres con niños afectados por EB que residan en la misma localidad, para tratar de encontrar el mejor centro posible para un niño con esta enfermedad. Y durante este tiempo, irán surgiendo sin duda nuevas preguntas, como por ejemplo, ¿qué colegio será el más adecuado para el niño? ¿Existe en la comunidad el tipo de colegio deseado? Siempre que sea posible, es preferible que el niño se integre en un colegio normal, pero por desgracia, para algunos niños esto no es factible. En estos casos, existe la opción de acudir a un centro de necesidades educativas especiales.

Algunos niños con EB se las arreglan bastante bien, pero otros necesitan algo de ayuda. Algunos, incluso, necesitan que alguien permanezca continuamente a su lado, para atender a sus necesidades diarias y médicas especiales. A menudo, esto dependerá del tipo de EB que tenga el niño. También influirá el nivel de desarrollo alcanzado por el niño y, finalmente, del tipo de personalidad. Una de las cosas a determinar será si el niño podrá comer en el colegio. Un niño con EB que presente afectación de la mucosa bucal, necesitará una alimentación especial, lo que no estará disponible en todos los colegios, pues para ellos será preciso contar con material especial y con una preparación individualizada de las comidas. Sin embargo, incluso los niños con las formas más graves de EB por lo general se integran bien en colegios normales sin mayores problemas.

No siempre resulta fácil encontrar amigos, debido a los efectos evidentes de la enfermedad y a las limitaciones del niño para participar en las actividades recreativas. El ser etiquetado como

niño «con necesidades educativas especiales» puede representar un obstáculo. El hecho de que la vida escolar resulte fácil para el niño con EB dependerá a menudo de la propia personalidad del niño, y evidentemente también de que los demás niños se acerquen a él o intenten evitarle. Cuanto mejor informados estén los demás niños de la enfermedad, mejor será la integración del niño con EB. Debido a los grandes esfuerzos de los padres y los profesores en nombre del niño, la mayoría de los niños con EB se las arreglan bien para hacer buenas amistades.

A pesar de que la sociedad está ya mejor informada, es difícil evitar que los niños con EB reciban miradas curiosas de personas que ignoran la enfermedad subyacente. En raras ocasiones, las heridas de la EB se pueden confundir con malos tratos infantiles, incluso por pediatras que desconocen el diagnóstico subyacente. Compañeros de clase y profesores pueden desempeñar un importante papel prestando apoyo y ánimo a los niños con EB.

Incluso después de un comienzo satisfactorio del curso escolar, será necesario que los padres sigan prestando atención a los problemas que puedan ir apareciendo después. La mayoría de estos problemas son fáciles de abordar, mientras que para resolver otros hace falta un mayor esfuerzo. Hay muchas ideas y respuestas que ayudan a resolverlos. Un día, por ejemplo, en el que el estudiante tiene mucho dolor o se siente demasiado cansado para acudir a clase, un profesor colaborador podría estar dispuesto a colocar una cámara web en la clase para que el niño pudiera seguir las explicaciones de clase en su casa. El estudiante con problemas de movilidad en los dedos y que no es capaz de teclear con suficiente rapidez para terminar las tareas de clase o los exámenes, se puede beneficiar de un ordenador con reconocimiento de voz. Cosas pequeñas, como tijeras especiales o adaptadores para lápices pueden facilitar mucho la participación del niño con EB en las actividades de la clase.

Permitir la salida de clase del niño con EB unos minutos antes que el resto de sus compañeros, le dará la oportunidad de evitar las prisas de los estudiantes durante los descansos, o a la hora de la salida, y por tanto la posibilidad de lesionarse. La utilización de un almohadillado de borreguillo en el asiento del niño, hará que le resulte más fácil permanecer sentado durante períodos más largos de tiempo. Siempre que sea razonable, se debe permitir al niño con EB que participe en las actividades de la clase de gimnasia, aunque prestando atención a las necesidades extraordinarias y a los límites impuestos por la enfermedad. Un niño con EB se puede agotar fácilmente debido, por ejemplo, al dolor o a la anemia. En ese caso, deberá ser el propio niño el que decida qué puede hacer y qué no puede hacer. Nosotros hemos visto muchas veces que a los niños a los que se permite hacer sus propias elecciones, a menudo lo hacen muy bien.

Los pequeños accidentes son algo inevitable en el entorno escolar. Es importante que el colegio cuente con una persona experta en primeros auxilios (y con suficientes conocimientos sobre la EB), y que existan botiquines de primeros auxilios, con «apósitos exclusivos para EB». La mayoría de los profesores y compañeros de clase aprenden rápidamente lo

que «deben» y «no deben» hacer en relación con la EB. En consecuencia, ¡el niño con EB experimentará un día de colegio normal, con sus momentos buenos y malos!

Adolescencia

En esta fase de la vida casi siempre difícil, los amigos son muy importantes. Todos los adolescentes desean encajar y, al mismo tiempo, desarrollar su independencia y experimentar la cosas por ellos mismos. Comienzan a aparecer los pensamientos acerca del contacto con el sexo opuesto, especialmente durante la pubertad, que van acompañados de cambios corporales y grandes variaciones en el estado de ánimo. Familia, padres e hijo tienen que afrontar un gran reto. Los adolescentes con EB atraviesan por esta fase como cualquier otro niño, aunque con problemas y cargas añadidos que acompañan a su enfermedad. El problema de tener un buen aspecto, se convierte en algo muy importante, las limitaciones físicas les molestan más y la constante aparición de nuevas ampollas, heridas y cicatrices se convierte en lo más importante. En este momento, establecer contacto con otros adolescentes que tengan la misma enfermedad puede ayudar, pues les da la oportunidad de comprobar que no son los únicos en el mundo que tienen EB. Pero a veces, en esta fase del desarrollo, prefieren evitar el contacto con otros adolescentes afectados, ya que ser diferentes es algo que ha formado siempre parte de sus vidas y quieren demostrar que tienen derecho a ser diferentes y únicos, y sin embargo ser vistos como personas normales. Es necesario que los padres les ayuden a conseguir su independencia y autonomía y que se responsabilicen de ellos mismos y de sus actos. Y esto no es sólo referido al cuidado de las heridas, algo de lo que se han encargado sus padres hasta ese momento. En este momento, esto adquiere gran importancia para el desarrollo de futuras amistades y para la consecución de una forma de vida satisfactoria. Aunque a los padres de niños con EB les resultará difícil distanciarse de ellos a medida que van creciendo y haciéndose más autosuficientes, es necesario que los adolescentes responsables vayan adquiriendo el control progresivo de sus vidas.

La cuestión de elegir una profesión para el futuro, se convierte también en un problema en esta época. Se debe aconsejar al adolescente, dependiendo de su afectación, sobre los trabajos que serían más adecuados, realistas o factibles para él. Es importante contar con la ayuda y experiencia de asesores laborales que ayuden al adolescente a identificar todas las posibilidades disponibles, tanto a nivel local como en zonas más alejadas. Los tipos de trabajo posibles pueden ser limitados debido a la enfermedad del adolescente. Habrá que tener en cuenta también las habilidades, talentos e intereses especiales del adolescente, ya que pueden tener gran influencia en la elección final.

Edad adulta

Lo más importante para una persona con EB a esta edad es poder ser autosuficiente e independiente. La mayoría de los pacientes desean tener su propio apartamento, carnet de conducir, un

trabajo, una pareja y una familia. Los deseos varían, y los resultados conseguidos también son diferentes. Los obstáculos a superar son muchos para poder llegar a conseguir todos sus sueños.

Elección de la profesión

A la hora de buscar una profesión, un adulto con EB no debe de centrarse en las deficiencias presentes a causa de la enfermedad, sino en buscar todas las posibilidades que tiene a su disposición. La elección de la profesión dependerá a menudo del tipo y la gravedad de la EB. Para la mayor parte de las formas de EB, la gama de opciones posibles puede ser ilimitada, aunque, siendo realistas, no todas las profesiones sean posibles. Pero, por supuesto, esta reflexión se aplica realmente a todo el mundo, y no sólo a las personas afectadas por una enfermedad rara como la EB. Entre los factores que influyen en la elección de la profesión, se encuentran el nivel de educación alcanzado, la personalidad del individuo con EB y las habilidades o talentos especiales que pueda tener la persona.

Una vez completada la formación profesional, será necesario decidirse por un trabajo a tiempo completo o a tiempo parcial. Si fuera imposible trabajar a tiempo parcial o ni siquiera trabajar, debido a la extensión y a la gravedad de las discapacidades presentes, deberá considerarse la solicitud de una pensión de incapacidad. Merece la pena recordar que en la mayor parte de los adultos, la elección y el éxito en sus carreras tienen una gran influencia en su autoestima. Sin embargo, en el marco de una enfermedad gravemente discapacitante como la EB, incluso el trabajo más insignificante puede resultar satisfactorio. Cuando la búsqueda de un trabajo no es realista, la dedicación a una afición puede proporcionar cierto equilibrio a su vida.

Manejo de vehículos

Padecer una enfermedad como la EB no es motivo de exclusión para obtener el carnet de conducir. A la hora de adquirir un coche será necesario realizar importantes adaptaciones, especialmente en casos de formas generalizadas de EB. Deberá instalarse un espejo interior panorámico para que el conductor no tenga que realizar excesivos movimientos espontáneos durante la conducción. La colocación de un pomo en el volante facilitará el movimiento de las ruedas o poder mover el volante con una sola mano. También le resultará más cómodo tener elevalunas eléctricos, transmisión automática, asientos blandos, cierre automático de puertas y un cinturón de seguridad bien almohadillado.

Relaciones y sexualidad

Un tema muy difícil y delicado son las relaciones personales y la sexualidad. Si en el mundo actual, encontrar una pareja que sea «joven, rica y guapa» resulta difícil, aun más duro será para un adulto con EB que se cumpla este tipo de sueños.

Las normas de la sociedad no son, por suerte, el mayor problema de toda la vida de la persona. Sería ideal que fuera posible que la gente viera a una persona normal cuando mira a alguien afectado por EB, y que una persona con EB tuviera la mismas virtudes y defectos que cualquier otra persona. Esto abriría el camino para que las personas fueran honestas unas con otras y para que, si se dieran las circunstancias oportunas, pudiera establecerse una relación basada en la igualdad de condiciones. Nosotros hemos visto muchos ejemplos alentadores (Fig. 4.2-9) entre nuestros pacientes, aunque también vemos con demasiada frecuencia que los deseos de una relación seria no llegan a cumplirse. La necesidad siempre existe y no resulta fácil dejar a un lado el anhelo de un contacto sexual. No siempre hay respuestas para estos problemas y es necesario mantener conversaciones sobre el tema con gran sensibilidad. Es importante tanto para el adulto con EB como para el cuidador, tomarse en serio las necesidades más personales del individuo. Con creatividad y una mente abierta, se pueden encontrar otras formas de satisfacer las necesidades de sexo y ternura de la persona.

Exploraciones físicas generales

A medida que los pacientes con EB cumplen años, los que presentan afectación más grave van desarrollando limitaciones físicas cada vez mayores, debido al empeoramiento de las complicaciones extracutáneas (véase Cap. 4.1). La complicación más importante es el carcinoma espinocelular, que puede terminar en muerte. Para el bienestar global del paciente con EB, se recomienda una visita al dermatólogo al menos dos veces al año, a partir de la adolescencia.

Fig. 4.2-9. Una madre y esposa que también tiene EB.

Fig. 4.2-10. **a** y **b** Después de la cirugía de la mano, la muñeca fue bien recibida.

No debe olvidarse tampoco, que será necesario realizar los controles médicos habituales de cualquier persona que no tenga EB y que un paciente con esta enfermedad puede presentar otros problemas de salud no relacionados y que pueden ser más difíciles de tratar en presencia de esta enfermedad tan incapacitante.

Conclusión

Un objetivo importante en cualquier persona con EB es conseguir que desarrolle un carácter fuerte y confianza en sí mismo. Esto se puede conseguir con gran esfuerzo y también con amor y apoyo de la familia y los amigos (Fig. 4.2-10). Todos los pacientes con EB deben tener la oportunidad de experimentar todas las cosas que ofrece la vida y también, incluso con las muchas limitaciones asociadas a la enfermedad, ser capaces de llevar una vida feliz y fructífera.

Lamentablemente, la realidad a menudo se aparta de lo ideal. A menudo es necesario modificar las expectativas de manera individualizada, contando con el esfuerzo y la cooperación de todos los implicados. Cada paciente tiene su propia EB. Esto significa que cada individuo con EB tiene una historia y una personalidad exclusivas. Por tanto, las experiencias vividas con la enfermedad serán diferentes de un paciente a otro. Es necesaria una atención individualizada, dependiendo de la edad, de este heterogéneo grupo de pacientes. Nuestra experiencia con muchos pacientes con EB a lo largo de muchas décadas, demuestra que este enfoque merece la pena.

Índice

A

Acras, deformidades, 178
Adolescencia, 334
Adulta, edad, 334
Aficiones, 325
Amelogénesis, 158
Aminoglucósidos, 304
Amniocentesis, 78
Ampollas conjuntivales, 137
Ampollas corneales, 134
Ampollas en los párpados, 139
Analgesia general, 231
Analgesia local, 230
Anclaje, complejo de, 46
Anemia, 194, 272
Animales domésticos, 320
Animales, modelos, 300
Antibióticos, 222
Antigénica, cartografía, 35
Años de vida perdidos (AVP), cálculo, 198
Apósitos, cambio de, 329
Autoestima, 208

B

Bucal, cavidad, 168
Bucales, cánceres, 163

C

Caballo, montar, 282
Calcio, 274
Calzado, 317
Cáncer, 116
Cánceres extracutáneos, 128
Carcinoma basocelular (CBC), 128
Carcinoma espinocelular (CEC), 116,
Caries, 159
Carnitina, 273
Cicatrización corneal, 136
Clasificación 2000, sistema de 7
Clasificación 2008, sistema de 16
Clasificación, 6
Colágeno tipo VII, 8
Colágeno tipo XVII, 8
Colegio, 329
Contracturas, 180
Coste, 323
Crecimiento, 267
Crecimiento, detención del, 201
Crecimiento, valoración del, 267
Cuidado de heridas, experimental,
estrategias, 224
Cutáneos, signos, 99

D

DEBRA-Austria, 243
Defecación, 276
Definición, 3
Deleciones, 59
Demográficos, datos, 26
Dental, enfermedad, 151
Dentales, aspectos, 277
Deportes, 318
Depresión, 208
Desnutrición, 173
Diagnóstico funcional, 280

Dietética, valoración, 271
Disfagia, 169
Distrófica, EB 14
Divorcio, 206
Dolor, determinación de, 228
Dolor, tratamiento del, 228
Dominante, EBD 8

E

EB-Haus Austria, 243
EBJ con atresia pilórica, 8
EBJ, Herlitz, 8
EBJ, no-Herlitz, 8
EBS con distrofia muscular, 8
EBS, Dowling-Meara, 8
EBS, Koebner, 8
EBS, Weber-Cockayne, 8
Económica, repercusión, 207
Ectropión, 139
Ejercicios, terapia con, 281
Electroterapia, 283
Epidemiología, 24
Epidermólisis bullosa pruriginosa, 235
Epidermólisis bullosa adquirida, 134
Epidermólisis bullosa simple, 7
Epidermólisis bullosa, nevos, 107
Erosiones, 134, 137
Esmalte, hipoplasia, 153
Esofágicas, estenosis, 169, 254
Estreñimiento, 276
Etiología, 125
Exploraciones físicas generales, 334
Extracutáneas, complicaciones, 313

F

Fenitoína 221
Férulas, 182
Fetal, biopsia de piel, 78
Fisioterapia, 281

G

Gástricas, complicaciones, 171
Gastrointestinales, complicaciones, 168
Gastrostomía, alimentación por, 274
Gastrostomía, sonda de, 256
Genético preimplantacional
diagnóstico, 77
Genético, consejo 89
Genitourinario, aparato 191
Genoterapia, 293
Genoterapia natural 74, 301
Ginecológicos, aspectos, 194
Grupo de apoyo a pacientes, 242
Grupos de apoyo, 94

H

Heridas, curación, 211
Hidroterapia, 282
Hierro, 272
Histopatología, 30

I

In vitro, 293
In vivo, 293
Incidencia, 26
Indels, 59
Inserciones, 59
Integrina α6β4, 8
Intelectuales, habilidades, 328
Internas, complicaciones, 186

Intervenciones quirúrgicas, 182, 248
Intrabucal, enfermedad, 150
Isodisomía uniparental (IDUP), 60

J

Juntural, EB, 10

K

K5, K14, 8

L

Lactancia materna, 325
Lagrimal, obstrucción del conducto, 139
Lagrimal, película, 140
Laminina-332, 8
Láser de baja potencia, tratamiento con, 283
Limbo, ensanchamiento, 136

M

Magnetoterapia, 283
Mano, cirugía de la, 250
Masaje, 283
Medicina alternativa, 323
Melanoma maligno, 128
Metaloproteinasas de la matriz, 304
Michel's, medio de, 36
Microscopia electrónica, 43
Mineral, contenido, 159
Miocardiopatía, 186
Modulación del corte y el empalme, 302
Molecular, terapia, 289
Moleculares, bases, 6
Mosaicismo, 65
Mosaicismo revertiente, 68
Movilidad, 271
Mucosas, enfermedad de las, 163
Muerte prematura, 198
Musculoesqueléticas, deformidades, 178
Mutaciones de cambio de aminoácido, 57
Mutaciones de parada, 57
Mutaciones en el sitio de empalme, 58
Mutaciones silenciosas (polimorfismos de un solo nucleótido – PSN) 57, 204
Mutaciones, análisis de, 54
Mutaciones, puntos de alta sensibilidad a las 59
Mutaciones, tipos de, 57

N

Nasogástrica, alimentación, 274
National EB Registry (NEBR), 24
Nutrición, refuerzo de la, 260
Nutritivas, necesidades, 264
Nutritivo, deterioro, 260

O

Ocupacional, terapia, 284
Oftalmológicos, aspectos, 132
Oidos y nariz, afectación de, 147
Osteopenia 191, 274
Osteoporosis, 192
Otorrinolaringológicas, complicaciones, 143

P

Pannus, 136

Pies, deformidades, 183
Plectina, 8
Preescolar, 327
Prenatal, diagnóstico, 77
Prenatal, diagnóstico incruento, 83
Prevalencia, 25
Prevención de la formación de ampollas, 212
Prevención del cáncer, 121
Profesión, 332
Prurito, 235
Prurito, tratamientos sistémicos, 239
Pseudosindactilia, 178
Psicológicos, aspectos, 206

Q

Quimioterapia, 124
Quirúrgico, tratamiento, 122

R

Radioterapia, 124
Recesiva distrófica, EB, no-Hallopeau-Siemens, 8
Recesiva, EBD, Hallopeau-Siemens, 8
Recién nacido, 324
Refracción, errores, 141
Relaciones, 333
Relaciones interpersonales, 205
Renal, insuficiencia, 203
Renales, complicaciones, 188
Riesgo, evaluación del, 90

S

Selenio, 273
Sepsis, 202
Sexualidad, 333
Simbléfaron, 137
Sociológicos, aspectos, 205
Sustituciones de una sola base, 57

T

Termoterapia, 284
Timosina 4, 223
Tratamientos tópicos, 238
Tubo digestivo inferior complicaciones, 172

V

Vacaciones, 320
Vehículos, conducción de, 333
Vellosidades coriónicas, obtención de muestra, 78
Vestido, 317
Vías respiratorias superiores, 144
Vigilancia, 121, 313
Vitamina D, Osteoporosis, 274

Z

Zinc, 273